

## 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の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 $\gamma$ 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. 2016)。

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。

### 【2016 年度 研究発表業績】

A-0

Ikuma M, Watanabe D, Yagura H, Ashida M, Takahashi M, Shibata M, Asaoka T, Yoshino M, Uehira T, Sugiura W, Shirasaka T : Therapeutic Drug Monitoring of Anti-human Immunodeficiency Virus Drugs in a Patient with Short Bowel Syndrome. Intern Med. 2016;55(20):3059-3063. Epub 2016 Oct 15.

Koizumi Y, Uehira T, Ota Y, Ogawa Y, Yajima K, Tanuma J, Yotsumoto M, Hagiwara S, Ikegaya S,

Watanabe D, Minamiguchi H, Hodohara K, Murotani K, Mikamo H, Wada H, Ajisawa A, Shirasaka T, Nagai H, Kodama Y, Hishima T, Mochizuki M, Katano H, Okada S : Clinical and pathological aspects of human immunodeficiency virus-associated plasmablastic lymphoma: analysis of 24 cases. *Int J Hematol*. 2016 Dec;104(6):669-681. Epub 2016 Sep 7

Miyazaki N, Sugiura W, Gatanaga H, Watanabe D, Yamamoto Y, Yokomaku Y, Yoshimura K, Matsushita S; Japanese HIV-MDR Study Group. High antiretroviral coverage and viral suppression prevalence in Japan: an excellent profile for downstream HIV care spectrum. *Jpn J Infect Dis*. 2016 Jun 30. [Epub ahead of print]

Watanabe D, Yamamoto Y, Suzuki S, Ashida M, Matsumoto E, Yukawa S, Hirota K, Ikuma M, Ueji T, Kasai D, Nishida Y, Uehira T, Shirasaka T : Cross-sectional and longitudinal investigation of human herpesvirus 8 seroprevalence in HIV-1-infected individuals in Osaka, Japan. *J Infect Chemother*. [Epub ahead of print.]

A-3

光井絵理、加藤 研、安部倉竹紗、種田灯子、廣田和之、矢嶋敬史郎、渡邊 大、上平朝子、白阪琢磨、瀧 秀樹 : HIV 感染症治療中に 1 型糖尿病とバセドウ病を発症し免疫再構築症候群と考えられた 1 例。「糖尿病」2017 年、印刷中。

A-4

渡邊 大 : 透析医療者に役立つ HIV 感染症の知識。「医薬の門」56 巻 5 号、P220-223、2016 年 11 月 15 日。

A-5

渡邊 大 : スタリビルド(R)配合錠の臨床的有用性の検討、Tenofovir based regimen の臨床的有用性。「第 90 回日本感染症学会総会・学術講演会 (ランチョンセミナー7) 記録集」2016 年 7 月発行

B-2

Yagura H, Watanabe D, Ashida M, Nakauchi T, Tomishima K, Togami H, Hirano A, Sako R, Doi T, Yoshino M, Takahashi M, Yamazaki K, Uehira T, Shirasaka T : Relationships between dolutegravir plasma-trough concentrations, UGT1A1 genetic polymorphisms and side-effects of central nervous system in Japanese HIV-1-infected patients. International Congress of Drug Therapy in HIV Infection, 24 October 2016, Glasgow, UK.

Yagura H, Watanabe D, Nakauchi T, Tomishima K, Kasai D, Nishida Y, Yoshino M, Uehira T, Yamazaki K, Shirasaka T : EFFECT OF DOLUTEGRAVIR PLASMA CONCENTRATION ON CENTRAL NERVOUS SYSTEM SIDE EFFECTS. The Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2017, 15 February 2017, Seattle, WA.

B-3

渡邊 大 : Tenofovir based regimen の臨床的有用性 (ランチョンセミナー) 「スタリビルド配

合錠の臨床的有用性の検討」。第 90 回日本感染症学会総会・学術講演会、仙台、2016 年 4 月 15 日

渡邊 大：HIV 感染患者の透析医療をはじめめるために 透析医療者に役立つ HIV 感染症の知識。第 61 回日本透析医学会学術集会・総会、大阪、2016 年 6 月 10 日

#### B-4

伊熊素子、廣田和之、矢嶋敬史郎、笠井大介、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：新規 HIV 患者における受診およびスクリーニング検査に至る期間と転帰に関する症例対照研究。第 90 回日本感染症学会総会・学術講演会、仙台、2016 年 4 月 16 日

神尾咲留未、阿部憲介、近藤 旭、平野 淳、戸上博昭、矢倉裕輝、横幕能行、渡辺 大、白阪琢磨、小山田光孝、伊藤俊広：UGT1A1 遺伝子多型の dolutegravir 血中濃度に及ぼす影響—仙台医療センター HIV 症例の検討—。第 40 回国立病院総合医学会、沖縄、2016 年 11 月 12 日

岡崎玲子、蜂谷敦子、渦永博之、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、佐々木悟、伊藤俊広、猪狩英俊、上田敦久、石ヶ坪良明、太田康男、山元泰之、福武勝幸、古賀道子、林田庸総、岡 慎一、松田昌和、重見 麗、濱野章子、横幕能行、渡邊珠代、田邊嘉也、藤井輝久、高田清式、山本政弘、松下修三、藤田次郎、健山正男、岩谷靖雅、吉村和久：国内新規 HIV/AIDS 診断症例における薬剤耐性 HIV-1 の動向。第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会、鹿児島、2016 年 11 月 24 日

矢倉裕輝、中内崇夫、富島公介、山本雄大、湯川理己、新井 剛、廣田和之、伊熊素子、上地隆史、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 感染症症例におけるエルビテグラビルおよびコピシスタットの血漿トラフ濃度に関する検討。第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会、鹿児島、2016 年 11 月 24 日

中内崇夫、矢倉裕輝、富島公介、山本雄大、湯川理己、新井 剛、廣田和之、伊熊素子、上地隆史、笠井大介、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：HIV 感染症患者に合併したサイトメガロウイルス感染症治療におけるホスカルネットナトリウム投与時の臨床検査値の変化に関する調査。第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会、鹿児島、2016 年 11 月 24 日

山本雄大、上地隆史、矢嶋敬史郎、渡邊 大、湯川理己、新井 剛、廣田和之、伊熊素子、笠井大介、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：多中心性キャスルマン病に類似した病状を呈して Kaposi Sarcoma Herpesvirus Inflammatory Cytokine Syndrome (KICS) が疑われた HIV 感染者の 1 例。第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会、鹿児島、2016 年 11 月 24 日

廣田和之、上平朝子、坪倉美由紀、田栗貴博、山本雄大、新井 剛、湯川理己、上地隆史、伊熊素子、笠井大介、渡邊 大、西田恭治、爲政大幾、眞能正幸、白阪琢磨：当院の HIV 感染者における MRSA による皮膚軟部組織感染症に関する後方視的検討。第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会、鹿児島、2016 年 11 月 24 日

笠井大介、新井 剛、山本雄大、湯川理己、廣田和之、上地隆史、伊熊素子、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：当院医療従事者における HIV 陽性血液・体液曝露後の対応に関する検討。第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会、鹿児島、2016 年 11 月 25 日

上平朝子、矢倉裕輝、渡邊 大、富島公介、中内崇夫、新井 剛、山本雄大、湯川理己、廣田和之、伊熊素子、上地隆史、笠井大介、西田恭治、白阪琢磨：当院における Dolutegravir 中止例についての検討。第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会、鹿児島、2016 年 11 月 25 日

渡邊 大、上平朝子、下司有加、蘆田美紗、鈴木佐知子、松本絵梨奈、新井 剛、山本雄大、湯川理己、廣田和之、上地隆史、伊熊素子、笠井大介、西田恭治、白阪琢磨：当院の HIV 感染者における急性感染期での診断と診断前の受検行動に関する後方視的検討。第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会、鹿児島、2016 年 11 月 25 日

戸上博明、矢倉裕輝、平野 淳、高橋昌明、吉野宗宏、阿部憲介、神尾咲留未、大石裕樹、竹松茂樹、垣越咲穂、山本有紀、伊藤俊広、山本政弘、水守康之、金井 修、内海 眞、渡邊 大、横幕能行、白阪琢磨：UGT1A1 遺伝子多型のドルテグラビル血中濃度に及ぼす影響に関する研究。第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会、鹿児島、2016 年 11 月 26 日

森 治代、小島洋子、川畑拓也、中山英美、塩田達雄、藤野真之、引地優太、俣野哲朗、村上 努、渡邊 大、松浦基夫、宇野健司、古西 満、駒野 淳：新型変異 HIV-1 の急速な病期進行と関連する病原体と宿主因子に関する解析。第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会、鹿児島、2016 年 11 月 26 日

椎野禎一郎、蜂谷敦子、渦永博之、吉田 繁、近藤真規子、貞升健志、横幕能行、古賀道子、田邊嘉也、渡邊 大、森 治代、南 留美、健山正男、杉浦 亙、吉村和久：国内 MSM におけるエイズ患者は伝播ネットワークのどこに多く含まれるか？。第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会、鹿児島、2016 年 11 月 26 日

富島公介、中内崇夫、矢倉裕輝、伊熊素子、渡邊 大、上平朝子、白阪琢磨：ドルテグラビルの錠剤と簡易懸濁法による投与時の血中濃度比較。第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会、鹿児島、2016 年 11 月 26 日

#### B-6

渡邊 大、上地隆史、蘆田美紗、鈴木佐知子、松本絵梨奈、山本雄大、湯川理己、廣田和之、伊熊素子、笠井大介、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：アドヒアランス良好かつ耐性変異が無い状況下での抗 HIV 療法でも、1 年間血中 HIV-1-RNA 量低下を認めなかった 1 例。第 30 回近畿エイズ研究会学術集会、神戸、2016 年 6 月 4 日

矢倉裕輝、渡邊 大、富島公介、佐光留美、土井敏行、上平朝子、山崎邦夫、白阪琢磨：UGT1A1 遺伝子多型の中で\*6 の保有は日本人 HIV-1 感染症患者においてドルテグラビル血漿トラフ濃度が最も高値を示す予測因子である。第 1 回日本臨床薬理学会近畿地方会、大阪、2016 年 9 月 17 日

櫛田宏幸、矢倉裕輝、渡邊 大、上平朝子、白阪琢磨：HIV、HBV 共感染透析症例におけるテノホビル血中濃度の推移。日本感染症学会東日本地方会学術集会、新潟、2016年10月27日

#### B-7

渡邊 大：HIV 長期治療における薬剤耐性～耐性を起こすリスクの高い患者像～。HIV Web Conference、2016年5月11日

渡邊 大：HIV 感染症で期待される病診連携と課題。平成28年度 HIV 医療研修会（大阪府医師会主催）、大阪、2017年1月18日

渡邊 大：プレジコビックス®の臨床経験。New era of PI regimen in HIV/AIDS 2017、東京、2017年2月11日

渡邊 大：長期療養と高齢化を見据えた TAF 製剤の役割。デシコビ®配合錠発売記念講演会 in 大阪、大阪、2017年3月11日

渡邊 大：HIV 感染症で期待される病診連携と課題。平成28年度 HIV 地域医療連携研修会（大阪府医師会主催）、大阪、2017年3月30日

#### B-8

渡邊 大：HIV 感染症の診断。平成28年度大阪大学医学部環境医学・公衆衛生実習、大阪、2016年6月2日

渡邊 大：ゲンボイヤ配合錠について。ゲンボイヤ配合錠発売記念 WEB 講演会、大阪、2016年7月8日

渡邊 大：HIV/AIDS の基礎知識（HIV 感染症・抗体検査・日和見疾患・治療）。平成28年度 HIV/AIDS 看護師研修初心者コース、大阪、2016年9月5日

渡邊 大：HIV 感染症の診断。平成28年度 HIV 感染症研修会、大阪、2016年9月26日

渡邊 大、矢倉裕輝：初回抗 HIV 療法の実際。平成28年度 HIV 感染症研修会、大阪、2016年9月26日

渡邊 大：HIV 急性感染。平成28年度 HIV 感染症医師実地研修会（1ヶ月コース）、大阪、2016年9月29日

渡邊 大：抗 HIV 療法の変更と薬剤耐性。平成28年度 HIV 感染症医師実地研修会（1ヶ月コース）、大阪、2016年10月3日

渡邊 大：HIV 感染症の診断。平成28年度奈良県立医科大学健康政策医学実習、大阪、2016

年 10 月 6 日

事業名	AMED エイズ対策実用化研究事業
研究開発課題名	国内流行 HIV 及びその薬剤耐性株の長期的動向把握に関する研究
研究開発担当者 所属 役職 氏名	HIV 感染制御研究室長 渡邊大

分担研究課題名：近畿ブロックにおける薬剤耐性 HIV の動向調査研究

研究開発担当者名：渡邊 大

### 研究開発成果の概要

本研究では近畿ブロックの HIV 感染の質的動向（サブタイプ、薬剤耐性等）を把握する事を目的とし、

分子疫学調査研究に参加した。分子疫学調査研究の対象は近畿ブロックにおいて新規に診断された HIV/AIDS 症例を対象とし、92 例の症例の登録を行った。調査項目は以下の通りである。薬剤耐性検査としてプロテアーゼ領域（297bps）、逆転写酵素領域（720bps）、インテグラーゼ領域（864bps）の遺伝子配列解析を実施した。薬剤耐性変異の判定には Stanford database の基準を用いた。指向性検査として遺伝子検査に基づく指向性の推測を行った。envC2V3 領域（300bps）の配列解析を plasma RNA を鋳型に行い、指向性の推測には Geno2Pheno アルゴリズムを使用した。配列解析は triplicate で行った。サブタイピングは envC2V3 領域および gagp17 領域（480bps）の配列解析を行った。Env 領域に関しては 2 の指向性検査で用いた配列を利用した。92 例の新規診断 HIV 感染者から検体を採取し、分子疫学調査を行った。ここでは詳細に解析できた 46 例の結果を示す。平均年齢は 43 歳（標準偏差 13 歳）であり、42 例（91%）が男性であった。HIV 感染の推定感染経路は同性間性的接触が 32 例（88%）、異性間性的接触が 13 例（28%）と、大多数が MSM（men who have sex with men）であった。推定感染場所は 43 例（93%）が国内であった。HIV のサブタイプはプロテアーゼ領域・逆転写酵素領域を中心に、一部の症例ではインテグラーゼ領域・gag 領域・env 領域も追加して判定を行った。サブタイプは B が最も多く（44 例、96%）、残りが 01\_AE（1 例・2%）と 0107（1 例・2%）であった。肝炎の合併については HBs 抗原陽性が 4 例（4%）であり、HCV 抗体陽性が 3 例（6%）と、例年に比べ HCV 抗体陽性例を多く認めた。薬剤耐性検査については逆転写酵素領域とプロテアーゼ領域について詳細な解析を追加した。逆転写酵素領域の耐性変異は非核酸系逆転写酵素（NNRTI）関連変異と核酸系逆転写酵素（NRTI）関連変異に分類することかができる。2016 年の NNRTI 関連変異は 0 例も認めず、2010 年から 2016 年までは 0 から 1%で推移しており、例年通りの水準であった。NRTI 関連変異は T69D を 1 例に認めた（2%）。2010 年から 2015 年までは 1 から 6%で推移しているため、NRTI 関連変異も例年通りの水準と考えられた。プロテアーゼ関連耐性変異も 1 例も認めず、2010 年から 2015 年は 0 から 3%で推移しているため、プロテアーゼ関連耐性変異も例年通りの水準であった。

事業名	AMED エイズ対策実用化研究事業
研究開発課題名	カポジ肉腫関連疾患の発症機構の解明と予防および治療法に関する研究
研究開発担当者 所属 役職 氏名	HIV 感染制御研究室長 渡邊大

分担研究課題名：HIV 感染者における KSHV 感染とカポジ肉腫の現状把握

研究開発担当者名：渡邊 大

### 研究開発成果の概要

本研究班では基礎と臨床が連携し、カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス/ヒトヘルペスウイルス 8 型 (KSHV) 関連疾患の発症機構の解明、新規予防・発症予知法の開発、カポジ肉腫・KSHV 感染症の現状把握、治療の手引きの普及、改訂と診断治療支援の 4 つのアプローチにより、日本のエイズ患者におけるカポジ肉腫・KSHV 感染症の減少を目指す。本研究ではカポジ肉腫・KSHV 感染症の現状把握と治療の手引きの普及、改訂と診断治療支援について実施する。

カポジ肉腫・KSHV 感染症の現状把握として、まず抗 KSHV 抗体については 121 例のデータの解析を行った。横断的調査においては、抗 KSHV 抗体価はカポジ肉腫の発症と 100%リンクし、血液製剤による HIV 感染者 11 例では全例陰性であった。HIV 感染 MSM (79 例) においては、抗体保有率は 30%であった。109 例における約 3 年間の縦断的調査においては、抗 KSHV 抗体の陽転化は KSHV 関連疾患の既往のない HIV 感染 MSM にのみ観察された。ベースラインにおいて抗 KSHV 抗体陰性であった HIV 感染 MSM 52 例を対象とした場合、陽転化率は 19%であった。ベースラインとフォローアップの中央期間で感染したと推定した場合の KSHV 感染の発生率は 100 人年あたり 7.2 (95%信頼区間 3.4 から 13.2) と算出された。以上のことから、HIV 感染 MSM における KSHV 感染の発生率は、同集団の HCV 感染 (0.9/100 人年、西島ら) よりも高く、未治療 HIV 感染者における HBV 感染 (6.7/100 人年、鴻永ら) と同程度であり、KSHV は HIV 感染 MSM において流行している病原体の一つと考えられた。

2008 年から 2015 年まで病理診断が施行されたカポジ肉腫は 44 例であった。29 例に対してリポソーマルドキソルピシンによる治療を行った。治療に難渋した症例は 1 例のみであり、パクリタキセルの投与を要した。病理診断が行われたキャッスルマン病は 4 例であった。一過性の溶血性貧血と KSHV ウイルス血症を発症した 1 例は当初、初感染が疑われたが、抗 KSHV 抗体価を測定し、KSHV の慢性感染であった。溶血性貧血の発作を繰り返したため最終的にキャッスルマン病と診断された。少なくとも 2 症例で KICS (KSHV-associated inflammatory cytokine syndrome) が疑われたが、病変リンパ節の生検によるキャッスルマン病の除外が行われていないため、確定診断が困難であった。

治療の手引きの普及、改訂と診断・治療の支援については、2014 年に作成、配布した「AIDS に合併するカポジ肉腫等の HHV-8 関連疾患における診断と治療の手引き」第 2 版について、エイズ学会等で紹介することにより普及を図った。