



福島県医発第1993号(地)
平成28年10月12日

各 医 師 会 長 殿

福 岡 県 医 師 会
会 長 松 田 峻一良
(公 印 省 略)

「病原微生物検出情報(2016年9月号)」の送付について

標記の件につきまして、日本医師会感染症危機管理対策室より、別紙のとおり情報提供がありましたのでお知らせいたします。

また、本病原微生物検出情報は、下記の国立感染症研究所のホームページに掲載されておりますので、ご参照ください。

記

国立感染症研究所ホームページ

URL : <http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr.html>

小郡三井医師会より

感染症対策担当理事 田中泰之
会長 白石恒明

(地Ⅲ142)

平成28年9月29日

都道府県医師会
感染症危機管理担当理事 殿

日本医師会感染症危機管理対策室長
釜 菡 敏

「病原微生物検出情報」の送付について

時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

さて、「病原微生物検出情報」の2016年9月号＜特集：HIV/AIDS
2015年＞をお送りいたしますので、ご査収の程よろしくお願い申し上げます。

なお、本病原微生物検出情報は、国立感染症研究所のホームページ（<http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr.html>）に掲載しておりますので、管下郡市区医師会等に対する周知方ご高配下さいますよう、お願い申し上げます。



病原微生物検出情報

Infectious Agents Surveillance Report (IASR)

<http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr.html>
月報
Vol.37 No. 9 (No.439)
2016年 9 月発行

 国立感染症研究所
厚生労働省健康局
結核感染症課

事務局 感染研感染症疫学センター

〒162-8640 新宿区戸山 1-23-1

Tel 03 (5285) 1111

(禁、無断転載)

都道府県別 HIV 感染発生動向 3, 東京都の HIV 感染者・AIDS 患者の動向 3, 広島市における HIV/エイズ対策と近年の発生動向 5, 抗 HIV 薬治療下の HIV 潜伏感染症: 非致死性病態—HIV と脳梗塞 6, 検査室における HIV 感染診断法をめぐるトピック 7, ふれいす東京の活動 8, 計算・情報科学の利活用による論理的創薬の基盤開発 10, 第 21 回国際エイズ会議 11, 特別養護老人ホームにおけるライノウイルス集団感染事例: 富山県 13, 2 例の生後 2 か月未満児血清からのヒトパレコウイルス検出: 岡山県 14, ヒトパレコウイルス 3 型が検出された新生児・早期乳児の 10 例: 関東 15, 過去 4 シーズンに検出されたノロウイルス遺伝子型 GII.17 の分子疫学: 茨城県 16, マクロライド耐性肺炎マイコプラズマ検出率の低下傾向: 大阪府 17

本誌に掲載された統計資料は、1) 「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」に基づく感染症発生動向調査によって報告された、患者発生および病原体検出に関するデータ、2) 感染症に関する前記以外のデータに由来する。データは次の諸機関の協力により提供された: 保健所, 地方衛生研究所, 厚生労働省食品安全部, 検疫所。

<特集> HIV/AIDS 2015年

わが国は、1984年にエイズ発生動向調査を開始し、1989年～1999年3月はエイズ予防法、1999年4月からは感染症法の下に施行してきた。診断した医師には全数届出が義務付けられている(届出基準は<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou1/01-05-07.html>)。本特集の統計は、厚生労働省エイズ動向委員会: 平成27年エイズ発生動向年報に基づいている(同年報は厚生労働省健康局結核感染症課より公表されている; http://api-net.jfap.or.jp/status/2015/15nenpo/15nenpo_menu.html)。届出患者は、HIV 感染者と AIDS 患者に分類される(定義は次ページ脚注*の通り)。

1985～2015年の累積報告数(血液凝固因子製剤によ

る感染例を除く)は、HIV 感染者17,909(男性15,567, 女性2,342), AIDS 患者8,086(男性7,332, 女性754)である(図1)。なお、「血液凝固異常症全国調査」(2015年5月31日現在)によると、血液凝固因子製剤による HIV 感染者は累積1,439(死亡者706)である。2015年、世界中では約3,670万の HIV 感染者/AIDS 患者がおり、年間、約210万人の新規感染者、約120万人の死者が出ていると推定されている(UNAIDS Fact Sheet 2016; <http://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>)。

本邦の2015年の HIV/AIDS 報告数

2007年以降、毎年、HIV 感染者 AIDS 患者合わせて1,500件前後報告されているが(2007年以降の年間報告件数は HIV 感染者1,002～1,126, AIDS 患者418～484), 2015年の新規報告数は、HIV 感染者1,006(男性948, 女性58), AIDS 患者428(男性409, 女性19)であった(図2)。HIV 感染者1,006中、日本国籍者は898(男性860, 女性38), 外国国籍者は108(男性88, 女性20)で、日本国籍男性が HIV 感染者の85%(860/1,006), AIDS 患者の89%(379/428)を占めている。HIV 感染者の中で

図1. HIV感染者およびAIDS患者の累積報告数, 1985～2015年

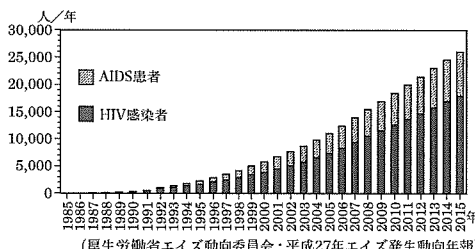


図2. HIV感染者およびAIDS患者の年次推移, 1985～2015年

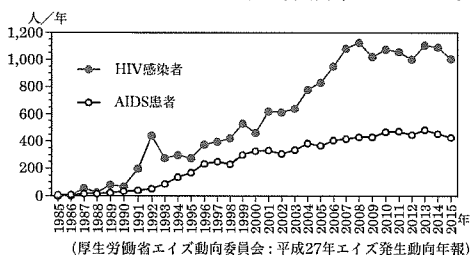


図3. 日本国籍男性HIV感染者/AIDS患者の感染経路別年次推移, 1985～2015年

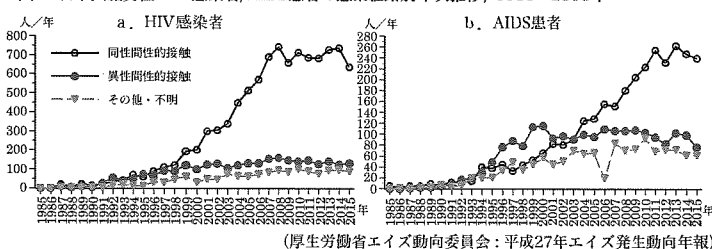
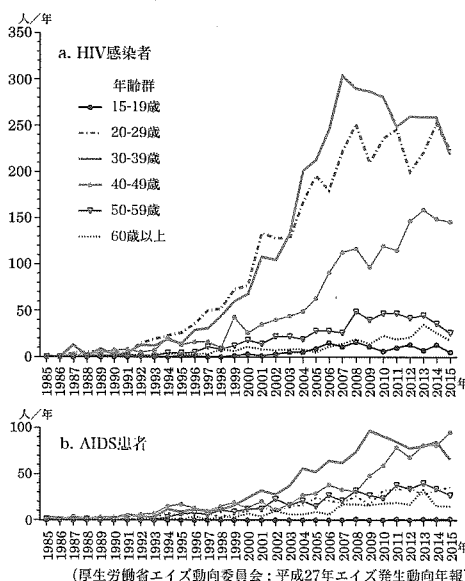


図4. 同性間性的接触による日本国籍男性HIV感染者/AIDS患者の年齢別年次推移, 1985～2015年



(特集つづき)

表1. 新規HIV感染者・AIDS患者報告数
上位10位の自治体, 2015年

a. HIV感染者上位自治体			
自治体	報告数*	自治体	人口10万対
1 東京都	364 (410)	1 東京都	2.718
2 大阪府	168 (156)	2 大阪府	1.901
3 愛知県	62 (67)	3 沖縄県	1.196
4 神奈川県	54 (68)	4 岡山県	0.884
5 北海道	35 (19)	5 愛知県	0.832
6 千葉県	32 (36)	6 徳島県	0.785
7 福岡県	30 (46)	7 奈良県	0.727
8 埼玉県	22 (24)	8 宮崎県	0.718
9 静岡県	21 (16)	9 香川県	0.714
10 兵庫県	21 (23)	10 岐阜県	0.686

b. AIDS患者上位自治体			
自治体	報告数*	自治体	人口10万対
1 東京都	71 (96)	1 香川県	0.917
2 大阪府	53 (53)	2 沖縄県	0.704
3 愛知県	43 (32)	3 高知県	0.678
4 神奈川県	33 (29)	4 宮崎県	0.628
5 福岡県	27 (24)	5 大阪府	0.600
6 千葉県	22 (21)	6 愛知県	0.577
7 埼玉県	13 (23)	7 福岡県	0.530
8 北海道	12 (9)	8 東京都	0.530
9 岐阜県	10 (11)	9 岐阜県	0.490
10 広島県	10 (10)	10 滋賀県	0.424
9 沖縄県	10 (12)		

*()内は2014年の報告数

(厚生労働省エイズ動向委員会:平成27年エイズ発生動向年報)

は、男性同性間性的接触(両性間性的接触を含む)による感染が全体の69% (691/1,006) [日本国籍男性HIV感染者の74% (637/860)] で(前ページ図3), その大多数は20~40代であった(前ページ図4)。これに対し男性異性間性的接触による感染は全体の15% (153/1,006), 日本国籍男性HIV感染者の15% (133/860) であった。日本国籍女性HIV感染者の92% (35/38) が異性間性的接触であった。母子感染の報告は2013年・2014年と同じく1件であった。日本国籍男性の静注薬物使用は、2001年以降2013年を除き毎年1~5件報告され、2015年も1件報告があった。年代別人口で10万対の発生数を比較すると、ほとんどの年代で、近年の高い罹患率での推移がみられた。

HIV感染者の推定感染地域: 1992年までは海外での感染が主であったが、それ以降は国内感染が大部分である。2015年のHIV感染者の推定感染地域は、国内感染が全HIV感染者の84% (845/1,006), 日本国籍者の89% (797/898) であった。

報告地(医師により届出のあった地): 東京都を含む関東・甲信越(HIV感染者:510件, AIDS患者:158件), 近畿(HIV感染者:218件, AIDS患者:81件)に多い。人口10万対では、HIV感染者およびAIDS患者件数上位10位に中国・四国が含まれる(表1)。

献血者のHIV抗体陽性率: 2015年には、献血件数4,909,156中53件(男性52件, 女性1件)の陽性者がみられ、献血10万件当たり1.080(男性1.486, 女性0.071)であった(図5)。

自治体が実施したHIV抗体検査と相談: 自治体が実施する保健所等におけるHIV抗体検査実施件数は、2015年には128,241件で、前年(145,048件)より減少した(図6)。陽性件数は463(2014年490), 陽性率は

図5. 献血におけるHIV抗体確認検査陽性件数の年次推移, 1987~2015年(厚生労働省医薬食品局血液対策課)

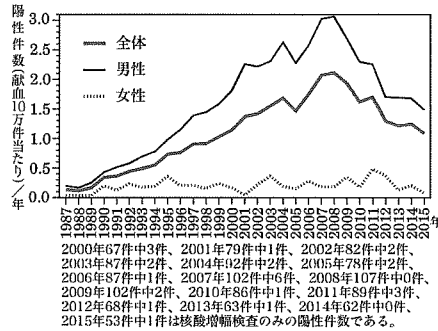
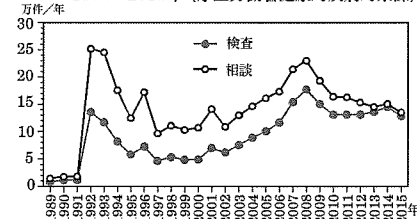


図6. 保健所等におけるHIV抗体検査・相談件数, 1989~2015年(厚生労働省健康局疾病対策課)



0.36% (2014年0.34%) であった。うち保健所での検査陽性率は0.28% (273/96,740), 自治体が実施する保健所以外での検査における陽性率は0.60% (190/31,501) で、後者での検査の陽性率が高かった。また、2015年の相談件数は135,282件で、前年(150,993件)より減少した。

まとめ

2015年のHIV感染者数とAIDS患者数を合わせた年間新規報告件

数は1,434(2014年1,546)で過去9位であった。2015年の報告件数の約30%がAIDS発症によりHIV感染が判明していることから、自身の感染を知らないHIV感染者の存在が示唆される。HIV感染の早期診断のために、国および各自治体レベルで、感染者・患者発生の特徴(特に20代のHIV罹患率の高さと60歳以上のAIDS患者数の増加)を把握し、予防や早期発見の啓発とそれを推進する効果的な対策を立案・実施し、感染拡大の抑制・早期治療の促進を図ることが重要である。対策が重要な男性同性愛者、青少年、性風俗産業従事者およびその利用者などが受けやすい時間帯や場所での検査・相談の提供、受診しやすい環境整備における工夫が引き続き望まれる。なお、対策を講ずる際には、人権への配慮や、必要な関係者(医療関係者, NGO, 教育関係者等)と協力して実行することが重要である。

本邦のHIV感染症克服に向けては、グローバルなHIV感染拡大抑制に結びつく取り組みに加え、国内の感染動向の把握, 予防啓発, 早期診断・治療に向けた取り組みが必要となる。抗HIV薬治療の導入はAIDS発症抑制を可能にしたが、現状では治癒は望めない。長期投薬継続が必要となり、そのため薬剤耐性株出現や、抗HIV薬治療下のウイルス複製抑制状態における神経認知障害, 骨粗鬆症, 心血管障害等の促進が問題となってきた。

*HIV感染者: 感染症法に基づく届出基準に従い「後天性免疫不全症候群」と診断されたもののうち、AIDS指標疾患(届出基準参照)を発症していないもの

*AIDS患者: 初回報告時にAIDS指標疾患が認められAIDSと診断されたもの(既にHIV感染者として報告されている症例がAIDSと診断された場合は含まれない)

<特集関連情報>

都道府県別 HIV 感染発生動向

日本国内において HIV 感染症は感染症法により全数報告が義務付けられている 5 類感染症である。日本国内で診断された HIV 診断報告数は感染症サーベイランスシステムを介してエイズ動向委員会に報告される。1985年に調査を開始して以来、新規報告数は増加傾向が続いていたものの 2008年にピークに達し、2008年以後新規報告数は HIV 感染者（初診時に AIDS 指標疾患を伴わない無症候性キャリア）報告数は約 1,000 件、AIDS 患者（初診時に指標疾患を伴い AIDS と診断された患者）は約 500 件、合計約 1,500 件で推移し、高止まりしている。すなわち、日本国内で考えた場合には新規報告数の大きな増減は認められないが、都道府県別に解析すると、近年は報告数の増減に地域的に傾向が異なることが見出されている。本稿では 2015 年都道府県別新規報告数上位 10 位（本号 2 ページ特集表 1 参照）に入った都道府県を中心に、近年の日本国内の HIV 発生動向の地域性について紹介したい。

2015 年の新規 HIV 感染者および AIDS 患者報告数、および人口 10 万人当たりの新規報告数の上位 10 位の自治体を見ると、報告数としては HIV 感染者、AIDS 患者ともに上位には東京都、大阪府、愛知県、神奈川県など 3 大都市圏を構成する主要な自治体が並ぶ。次いで福岡県、北海道、静岡県、広島県など大都市圏を構成する主要な自治体が続ぎ、報告数は概ね人口の多い都道府県が並んでいる。その一方で人口 10 万人当たりの報告数を都道府県別に比較すると、その順位は大きく異なる。

一つ目の傾向として、人口 10 万人当たりの新規報告数の多い自治体が近年東から西に移動していることが挙げられる。2000 年以前の都道府県別人口 10 万人当たり新規報告件数の上位には 3 大都市圏以外では茨城県、栃木県、山梨県、長野県など関東甲信越地方の都道府県が上位に並んでいたのに対し、2014 年は沖縄県、九州から 2 県（宮崎県、大分県）が入り（IASR 36: 165-166, 2015）、さらに 2015 年には四国地方から 3 県（徳島県、香川県、高知県）が上位 10 位に入った（本号 2 ページ表 1 参照）。特に人口 10 万人当たりの新規 AIDS 患者報告数は、2014 年は沖縄県が 1 位、2015 年は香川県が 1 位であった。また、新規報告数に増減があり単年で顕著に多いとは言えないものの、九州・四国地方のうち宮崎県、鹿児島県、香川県は 2011～2015 年の 5 年間の累積新規報告数が 50 件を超え、同時に新規報告数に占める AIDS 患者の割合も 4 割を超えていることから、早期診断に結び付いていない感染者も多いことが推測される。九州、四国地方の都道府県については短期的な報告数の増減のみならず、長期的かつ注意深く発生動向を見極めることが重要である。

二つ目の特徴として、近畿、東海地方において大阪府、愛知県に隣接する複数の自治体において報告数が増加傾向にあることが挙げられる。2015 年は奈良県、兵庫県、滋賀県、岐阜県、静岡県が人口 10 万人当たりの新規報告数の上位に入った。特に岐阜県では 2011～2015 年の 5 年間の累計報告数は 100 件を超え、かつ新規報告数に占める AIDS 患者の割合も 4 割を超えている。また、滋賀県は 5 年累計報告数は約 50 件であるが、AIDS 患者の割合は 50% を超えており、AIDS 患者比の高さは全都道府県を比較しても高知県に次いで 2 位となっている。当該地域においては比較的人口が多い自治体が隣接していることから近隣の自治体の発生動向にも注意するとともに、現在報告数が少ない都道府県においても今後の動向を注意深く見守る必要がある。

以上 2 点から、日本国内の新規 HIV 感染者・AIDS 患者報告数は横ばい傾向が続いているものの、報告数の増減は地域により異なることが示唆される。各自治体においては人口等社会的要因に配慮しつつ、発生動向の特性に配慮した対策の展開が望まれる。

参考文献

- 1) エイズ発生動向年報 (2015 年)
- 2) エイズ発生動向年報 (2014 年)

国立感染症研究所

エイズ研究センター 松岡佐織

<特集関連情報>

東京都の HIV 感染者・AIDS 患者の動向

1. HIV 感染者・AIDS 患者報告数

東京都において 2015 年に新たに報告された HIV 感染者・AIDS 患者数は 4 年ぶりに減少し 435 件¹⁾であった（図 1）。国籍別では日本国籍男性の感染者・患者数が前年から 88 件減少し 363 件、外国籍男性は前年から 12 件増加し 57 件となり過去最高となった。一方で、日本国籍女性は 2 件減少し 11 件、外国籍女性は 1 件増加し 4 件であった。

感染経路別では男性同性間性的接触が 339 件と最も

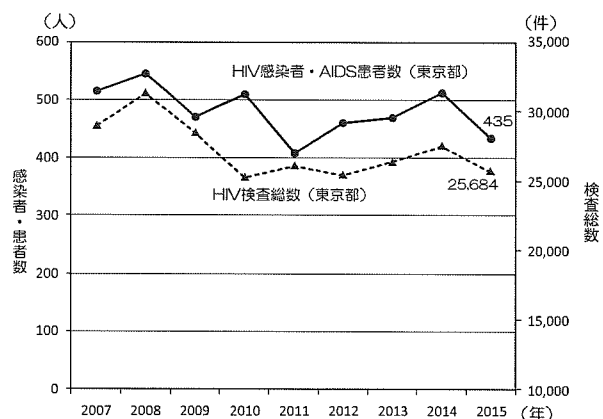


図1. 東京都における HIV 感染者・AIDS 患者数と検査数の推移 (2007～2015 年)

多く (77.9%), 前年の373件より減少しているが、割合としては5%増加していた。

2. HIV 検査件数の推移

HIV 検査数は社会事情や受検者の関心、公的な施策や検査の利便性により左右されると考えられている²⁾。2007年以降、HIV 感染者・AIDS 患者数と HIV 検査数は、ほぼ同様の動きをみせている (前ページ図1)。当センターでは通常検査を実施している東京都南新宿検査・相談室 (以下、南新宿) および保健所 (8 区保健所) を定点とし、検査数の推移を四半期 (I ~IV 期) ごとに分けて解析してきた³⁾ (図2)。毎年、II 期には東京都 HIV 検査・相談月間 (6 月)、IV 期には東京都エイズ予防月間 (11/16~12/15) としてキャンペーン期間があり、その間の検体数は増加する傾向にある。全体的には、2009年のインフルエンザ H1N1pdm2009 および2011年の東日本大震災を経て、HIV 検査数は減少してきたが、ここ数年は横ばい傾向が続いていた。

2015年における都内 HIV 検査総数は25,684件で、3年ぶりに減少していた。当センターにおける検査数 (定点) も同様で、前年より1,039件 (7.7%) 減少し、2011年の検査数とほぼ同数であった。四半期ごとの解析では2015年各四半期の検査数が前年各四半期より減少しており、全体的に減少していたことが判る。

3. 東京都健康安全研究センターにおける HIV 検査

当センターでは、南新宿および特別区 (東京23区) 内の保健所からの HIV 検査 (通常検査: ELISA 法によるスクリーニング検査から確認検査までを実施) と都内の保健所で実施した HIV 即日検査 [イムノクロマト法 (IC 法) を用いた検査] 等の確認検査を実施している。

当センターで検査を実施し、HIV 陽性となった例は年間140例程度であり、都内 HIV 感染者報告数の40%程度を占めている。多少の増減はみられるものの、検査陽性例の約60%は南新宿である。

2015年には南新宿9,662件の検査を実施し76件が陽性となった (陽性率0.79%)。このうち70件はウェスタンブロット (WB) 法により陽性と判定できたが (92.1%), 6 例 (7.9%) については HIV-1 の WB 法で判定保留となり、遺伝子検査 (Cobas TaqMan 法) により HIV-1 陽性と判定した。

保健所等の即日検査 (IC 法) で判定保留となり、当センターで確認検査を実施した例は35件であった。このうち25例が陽性であったが (約中率71.4%), WB 法により確定できたのは22件で (88.0%), 3 例は遺伝子

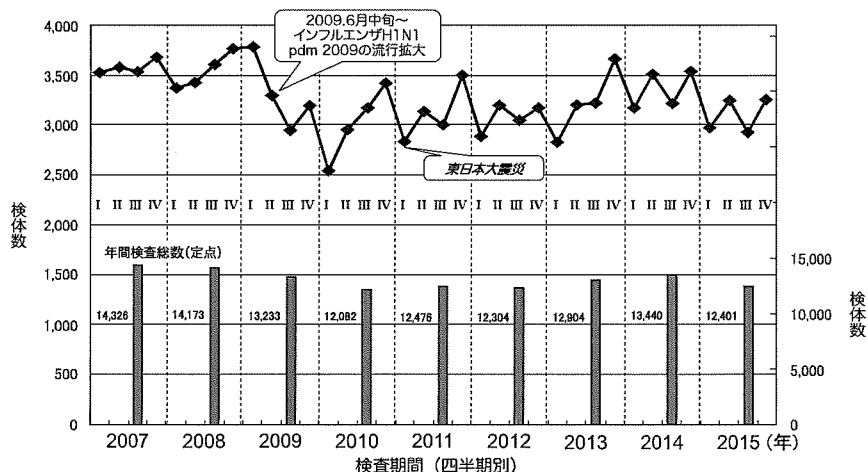


図2. 四半期ごとのHIV検査数 (定点) の推移 (2007~2015年)

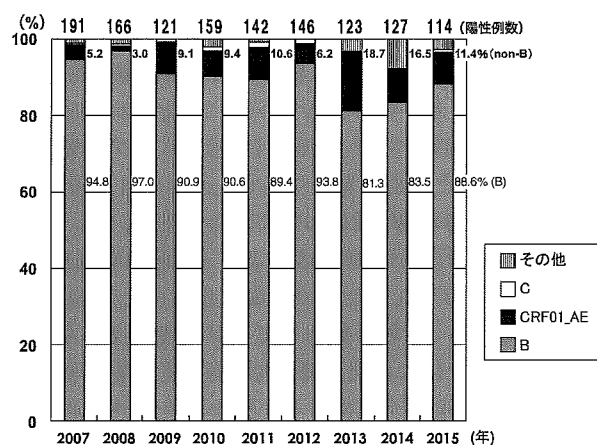


図3. HIVサブタイプ型別

検査で陽性であった。近年、スクリーニング検査法の感度向上により、確認検査の一つである WB 法のみでは確定できず、遺伝子検査で陽性となる例 (約10%) が存在しており、注意が必要である。

4. HIV 検査陽性例の解析

2015年保健所等の HIV 検査陽性例130件について、倫理指針に基づき、HIV のサブタイプ等の解析、感染時期の推定の抗体検査等を実施した (図3)。これらは都内公的検査機関での陽性例の88%, 東京都における新規 HIV 感染者報告数の35.7%に相当する。

遺伝子解析が可能であった検体はすべて HIV-1 であり、サブタイプは B が88.6%, それ以外のタイプ (non-B) が11.4%を占めた。毎年サブタイプ B が90%以上を占めてきたが、2013年以降はサブタイプ B の割合が減り、CRF01_AE 等の non-B のタイプが増加している。non-B 型の増加の原因は定かではないが、同性間性的接触における感染が B のみから non-B を含むものに変化していると推察される。

2014年に UNAIDS (国連合同エイズ計画) が2030年のエイズ終結に向けて新たな目標 (2020年までに「90-90-90」を達成する) を掲げている。「90-90-90」とは、HIV 陽性者90%が自らの HIV 感染を知り、そのうちの90%が HIV 治療を受けられるようになり、さらに

そのうちの90%がHIV治療によって体内のウイルス量を低く抑えられるようになれば、新たな患者数が減少するというものである。日本においては、保健所検査、衛生研究所における検査が基盤となりHIV検査が普及してきた経緯があるが（エイズ対策の推進について、健政計発 第13号、健医感発 第20号、昭和62年3月）、他の感染症対策の強化等、近年の様々な社会事情もあり、地方衛生研究所の役割も変化してきている。一方で、後天性免疫不全症候群は感染症法の5類感染症であるため、HIVの疫学解析は衛生研究所の役割とも考えられる。その他、保健所検査の利便性・検査数の向上、HIV検査プロトコルの改良や遺伝子型の把握等、様々な状況の変化に対応しつつ、衛生研究所としての責務を果たしていく必要がある。

参考文献

- 1) 東京都, エイズニューズレター, No.160, 2016
- 2) 近藤真規子ら, IASR 34: 253-254, 2013
- 3) 長島真美ら, IASR 34: 254-255, 2013

東京都健康安全研究センター微生物部
長島真美 北村有里恵 秋場哲哉
貞升健志
東京都福祉保健局健康安全部
堅多敦子 白井久美子

<特集関連情報>

広島市におけるHIV/エイズ対策と近年の発生動向について

1. エイズ相談・検査体制および予防啓発活動等について

広島市では市内8区にある保健センターにおいて、エイズに関する相談と無料・匿名検査体制を設けている。検査は区の人口規模に応じて、毎週1回もしくは隔週の指定曜日に実施しており、市中心部の中区の保健センターでは、毎週1回、夜間検査も実施している。

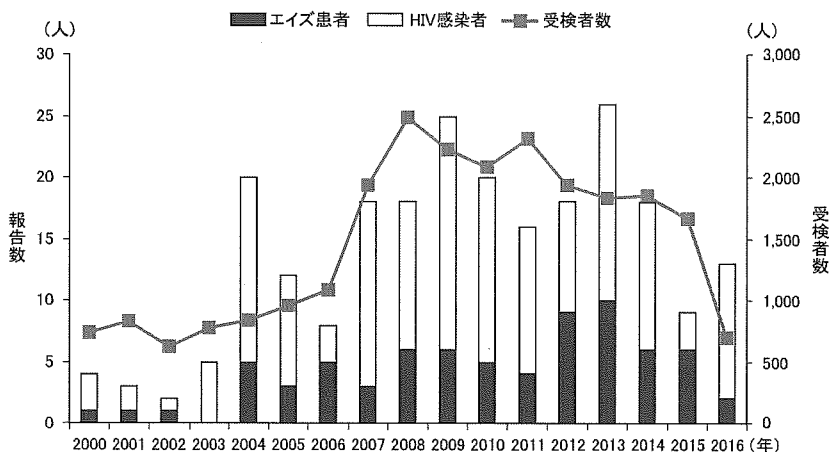


図. 抗体検査受検者数*1およびHIV感染者とエイズ患者の報告数*2の推移(広島市)

*1: 2016年は6月末時点での受検者数

*2: 2016年は7月24日時点の速報値

また、HIV検査普及週間(6月)には広島市の初夏の祭り「とうかさん」に併せて無料・匿名検査を実施し、世界エイズデー(12月)では繁華街での啓発活動に併せて無料・匿名検査を行っている。その他、高校や大学、専門学校等の生徒を対象とした衛生教育および大学祭や成人祭等の場を利用した予防啓発活動などに取り組んでいる。

2. HIV検査の流れ

広島市で実施しているHIV検査の流れについて記述する。各区の保健センターでは、被検者から採血後、迅速検査キットを用いた検査を行い、約20分で検査結果を知らせる体制をとっている。この一次スクリーニング検査で陽性反応が認められた場合には、「判定保留」として衛生研究所に検体が搬入され、ウェスタンブロット(WB)法による確認検査を行う。

なお、WB法において判定保留の場合は、感染初期であることが疑われるため、必要に応じて核酸増幅検査(NAT)を行っている。この検査方法はHIV検査法技術研修会(「HIV検査相談の充実と利用機会の促進に関する研究」班および「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」班主催)にて習得した。

3. 近年の発生動向について

広島市における2000～2016年(6月末時点)までの抗体検査受検者数の推移および2000～2016年(7月24日時点)までのHIV感染者*1とエイズ患者*2の報告数の推移を図に示した。抗体検査受検者数については、2008年をピークとして、近年は減少傾向にある一方、検査数が1,000件を超えた2006年以降、HIV感染者とエイズ患者の両者を合わせた年間報告数は年によりばらつきがあるが、平均17人程度で推移している。報告数に占めるエイズ患者の割合は平均して約32%であり、母数の差はあるが、2006年、2012年、2015年は50%以上がエイズ患者として報告されており、報告数に占めるエイズ患者の割合が低い東京都や大阪府などの大都市圏における動向¹⁾とは異なっている。

報告数における男女比の割合は男性が90%以上であり、感染経路は約6割が同性間性交渉によるものであった。年齢では20～40代の性的に活発な年齢層が大部分を占めていた。

2002～2016年(7月24日時点)までのHIV感染者報告数のうち、約33%が広島市で実施した検査(以下、本市の検査)で感染が判明している。HIV感染者報告数に占める公的検査での陽性割合は、国内全体では2004年以降40%を超えた値で推移しており²⁾、この数値

と比較すると、本市での状況はやや低い結果となっている。ただし、2013～2015年までの直近の過去3年分の実績に限れば、平均67%が本市の検査で感染が判明しており、HIV検査の受検機会の場として、また、感染者に対して、結果判明後の適切な医療を受ける機会を紹介する場として、本市の無料・匿名検査は重要な役割を担っている。

以上、広島市における近年の動向としては、抗体検査受検者数の減少傾向が認められる中で、約3人に1人がエイズ患者として報告されており、感染していても検査を受けていない人、すなわち、潜在的な感染者が相当数存在しているのではないかと懸念される。HIV感染症対策においては、「新たなHIV感染者を生み出さないこと」が最も重要である。HIVに感染しても薬物療法を適切に行えば、本人の発病を抑えられることはもちろん、性交渉等で相手に感染させる確率を低下させることができる³⁾。このような科学的根拠に基づく情報も適切に還元しながら、広島市の現状を考慮した、より一層の検査機会の周知と予防啓発活動を推進していくことが課題と考えられる。

*1: 感染症法の規定に基づく後天性免疫不全症候群発生届により無症候性キャリアあるいはその他として報告されたもの

*2: 初回報告時にエイズと診断されたもの

参考文献

- 1) 厚生労働省エイズ動向委員会, 平成27年エイズ発生動向年報一概要一
- 2) 近藤真規子ら, IASR 36: 167-168, 2015
- 3) Cohen MS, *et al.*, N Engl J Med 365: 493-505, 2011

広島市衛生研究所生物科学部
藤井慶樹 則常浩太 八島加八
山本美和子 松室信宏
広島市健康福祉局保健医療課
濱岡利亘

<特集関連情報>

抗HIV薬治療下のHIV潜伏感染症: 非致死性病態について — HIVと脳梗塞

はじめに

昨年までの3年間のHIV/AIDS特集において、『抗HIV薬治療下のHIV潜伏感染症: 非致死性病態について—HIVと骨粗鬆症』、『抗HIV薬治療下のHIV潜伏感染症: 非致死性病態について2—HIVとHAND』そして『抗HIV薬治療下のHIV潜伏感染症: 致死性病態について—HIVとNADCs』の報告を行った(興味のある方は国立感染症研究所のホームページ<<http://www.nih.go.jp/niid/ja/>>からバックナンバーをご覧ください)。今年度は、初めに治療開始基準の変遷の説

明をし、後半はHIVの長期持続感染と脳梗塞の発生について、最新の知見をもとに紹介したい。

治療開始の基準

治療をいつ始めたらいいのかという議論は、多剤併用療法(ART)が始まって以来ずっと続けられてきた。当初は、「Hit Early & Hard」のかけ声のもと診断即治療だった。その成果は驚くべきもので、それまで手の施しようがなかったAIDS患者がみるみる回復していく様子を目の当たりにして、医療関係者は世界中で快哉を上げた。ところが、始まった当初のART(当時はHAARTと呼んでいた)に用いることのできる薬剤は、数が少ない上に副作用が強く、飲み続けることが困難な場合が多かったため、耐性ウイルスの出現による治療不成功が大きな問題となっていく。その後は、治療指針の中で、CD4の値によって治療開始をいつにするのが毎年のように変わっていく。薬剤の選択肢が少ないうちは、なるべく開始を遅らせる方向に進んでいたが(2000年代初めまではCD4数が200 cells/ml以下で開始)、薬剤の選択肢が増えるにつれ、徐々に治療開始の時期が早まっていっていった。

治療開始の基準としてのCD4の値を決めるのに重要な意味を持つトライアルが2つある。一つ目は、2002年1月～2006年1月まで行われたSMART Studyである¹⁾。ここでは、CD4数が250 cells/mlを切ったら治療を開始し350 cells/mlを超えたら中断するグループと、CD4数にかかわらず治療を継続する群で比較が行われた。5年の予定が4年に繰り上げられる程、明らかに治療継続群が良い結果だった。というよりは、中断群の日和見感染症や心、腎、肝疾患が多発したことからそれ以上の継続はできなくなったというのが真相だった。

もう一つは、2009年12月～2013年12月まで行われたSTART Studyである²⁾。このトライアルでは、CD4数が500 cells/ml以上で即治療する群と、350 cells/mlまで待ってから開始する群で比較した。この結果も衝撃的で、あらゆる面で500 cells/ml以上で即治療開始群が治療待機群に比べて勝っていた。また、感染予防の面でも明らかに優位であった。この結果を受け、すぐにWHOの治療ガイドラインが、診断がついたら速やかに治療を開始することと改訂された³⁾。

HIVと脳梗塞

ART開始時のCD4数により、短期的だけでなく長期的にも死亡率の低下が認められることが分かっていた⁴⁾。また、UNAIDSが2014年に掲げた、2020年までに感染症例の90%を診断し、そのうち90%を治療し、治療を受けた90%で完全にウイルスを抑え込むことを目指すというエイズ流行終結に向けた数値目標、いわゆる「トリプル90」宣言もあり⁵⁾、診断後即治療の流れは年々加速している。これは、抗HIV薬の開発が長足の進歩を遂げ、副作用が少なく、飲みやすい薬が臨床の現場に次々と投入されたことが大きな力となっている。

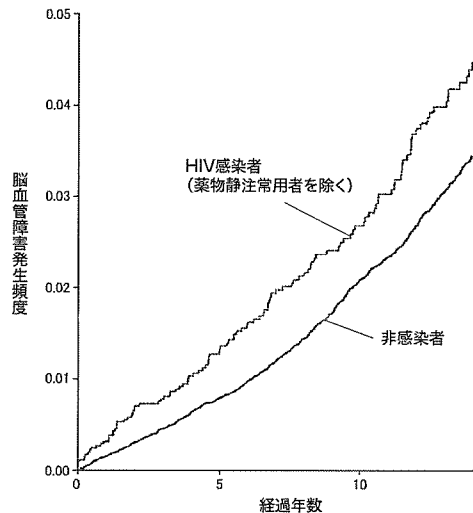


図. デンマークコホートによるHIV感染者と非感染者の脳血管障害の発生頻度の比較(文献6より一部改変)

昨年のこの特集で、HIV感染者と肺癌の関係で、明らかに非感染者に比べると10歳以上若年で肺癌を発症しており、また、非感染者に比べ進行が早く、予後不良となる症例が多いことを報告した。一方で、CD4数が高く保たれている症例は、低い症例に比べ明らかに肺癌の危険率は低下することも、合わせて報告した(IASR 36: 170-171, 2015)。

脳梗塞の発生は、心血管疾患と同様にHIV陽性患者で多いことがこれまでも知られており⁶⁾、大きな問題となっていた(図)。ただ、発症リスクがHIV感染のどの指標と関与しているのか、性差はあるのか、また出血性の梗塞と虚血性の梗塞に関連する因子に違いがあるかどうかは、あまり分っていなかった。今年の2月にボストンで開催されたCROI 2016で、HIV感染と脳梗塞に関する報告がいくつかあった。その中で、HIV感染者の女性の脳梗塞発症が男性に比べて高いことが報告された。また、ウイルス量が200コピー/ml以上の場合には脳卒中のリスクが実年齢より15年前倒しになることも合わせて報告された⁷⁾。一方、同じグループのポスター発表では、ほとんどは非感染症例と同様に、出血性は高血圧と関連が強く、虚血性はいわゆる心血管疾患の危険因子(男性、脂質異常症、心血管疾患の既往、糖尿病、喫煙)との関連が深かったとする報告があった。比較したほとんどの因子は、統計学的に優位な差はみられなかったが、唯一差があったのは、男性に虚血性脳梗塞が多かったことと、麻薬注射常習者に出血性脳梗塞が多かったことであった。また、どちらのタイプもCD4数が低い程、脳梗塞の発症率が高くなった⁸⁾。いずれにしても早期治療によりウイルス量を下げて、CD4を高く保つことが脳梗塞の発症を防ぐ有効な方法だとする結論に変わりはない。

おわりに

2015年のWHOのガイドラインの改訂は、HIV感染症の治療の歴史の上では、非常に大きな出来事と言え

る。これまでは、副作用や耐性ウイルスの発生などの心配から、そして何よりも費用の問題からなかなか診断即治療へと踏み出せなかった。しかし、2つの大規模トライアルの結果、早期治療のベネフィットが大きいことが誰の目にも明らかになったことから、即治療への動きが急激に進み始めた。この結果、感染症例のCD4を高く保つことができれば、脳梗塞や肺がんなど多くの非AIDS疾患を予防できるようになる可能性が高い。ただし、今後アドヒアランスが保てないことによる耐性ウイルスの蔓延や、資金の問題など、予想される問題は山積している。実際、既にアフリカでは治療失敗例の多くで薬剤耐性ウイルスが発生していることが報告されている⁹⁾。今後、どのような薬剤を使い、耐性が出たときにどのように対処するかを、世界規模で真剣に考えていかないといけないであろう。

参考文献

- 1) The SMART Study Group, *N Engl J Med* 2006; 355: 2283-2296
- 2) The INSIGHT START Study Group, *N Engl J Med* 2015; 373: 795-807
- 3) WHO guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV, September 2015
- 4) May MT, *et al.*, *Clin Infect Dis* 2016, 62: 1571-1577
- 5) 90-90-90 An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic, 8 October 2014
http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_en_0.pdf
- 6) Rasmussen LD, *et al.*, *AIDS* 2011, 25: 1637-1646
- 7) Hatleberg CI, *et al.*, CROI 2016, Boston, Feb 22-25, 2016, #43
- 8) Hatleberg CI, *et al.*, CROI 2016, Boston, Feb 22-25, 2016, #637
- 9) TenoRes Study Group, *Lancet Infect Dis* 2016, 16: 565-575

国立感染症研究所

エイズ研究センター 吉村和久

<特集関連情報>

検査室におけるHIV感染診断法をめぐるトピック

2008年に日本エイズ学会・日本臨床検査医学会により「診療におけるHIV-1/2感染症の診断ガイドライン2008」が公表された¹⁾。本ガイドラインに示されている通り、検査室におけるHIV検査はスクリーニング検査法と確認検査法からなる。スクリーニング検査法にはIC法、PA法、ELISA法、CLIA法があり、0.1~0.3%程度の偽陽性が発生するが偽陰性を出さない(真の感染者を見落とさない)ように開発されている。一方、

確認検査法には、より特異性が高いウェスタンブロット (WB) 法が用いられる。抗 HIV-1 抗体検出用、抗 HIV-2 抗体検出用のものがそれぞれ市販されている。

近年新たに発売されたほとんどすべてのスクリーニング検査用診断薬は、抗 HIV-1/2 抗体と HIV-1 p24 抗原を同時に検出でき、セロコンバージョン前の感染急性期をも検出可能な第 4 世代検出試薬と呼ばれるものである。スクリーニング検査法として最も推奨される診断薬であるが、コストの問題から、抗 HIV-1/2 抗体検出試薬の PA 法が選択される場合もある。

IC 法は操作が簡便で特別な反応・測定装置が必要なく、かつ個包装で室温での保管が可能なことから、保健所やエイズ啓発イベント会場等で行われる即日検査に用いられ、HIV 検査の普及啓発に大きく貢献している。現在検査薬として市販されているエスプライン HIV Ag/Ab (富士レビオ社)、ダイナスクリーン・HIV Combo (アリアメディカル社) はいずれも抗 HIV-1/2 抗体と HIV-1 p24 抗原を同時に検出できる試薬である。

先に述べたように、スクリーニング検査陽性検体の中には一定の割合で偽陽性検体が含まれているが、スクリーニング検査陽性または判定保留となった検体に対し、異なるキットを用いた追加スクリーニング検査を行うことで偽陽性の割合を減らすことができる。さらに真の陽性例を確定診断するため確認検査を行う必要がある。しかしながら、ここ 20 年以上にわたって新たな確認検査用試薬はわが国の市場に導入されておらず、この 10 数年間のスクリーニング検査試薬の技術の進歩により、「スクリーニング検査陽性、確認検査 (WB 法) 判定保留または陰性」となる検体が増えている。

さらに愛知県における 5 例の HIV-2 感染例^{2,3)}の報告を受けて発出された通知⁴⁾により HIV-2 感染例を念頭においた検査体制が取られるようになって以降、当所において HIV-1 と HIV-2 の交差反応による鑑別困難例の相談を受ける機会も増えている。

HIV 感染急性期はその後の無症候期と比べて血中ウイルス量が多く他人を感染させるリスクが高いため、その検出は重要な課題である。感染急性期で抗体価が低いために WB 法陰性となった場合には、核酸増幅検査 (NAT) の使用が有効である。わが国で HIV-1 核酸増幅定量試薬として製造販売承認を受けている試薬は、いずれも感度・特異度に優れた試薬であるが、使用には高価な機器の導入が必要になる。また、報告されているすべての HIV-1 サブタイプ/CRF/グループに対応しているが、HIV-2 には対応していないことを念頭におく必要がある。スクリーニング検査陽性、WB 法判定保留または陰性で NAT 陽性となった場合、HIV-1 感染急性期であることが強く疑われる。一方で、NAT はコンタミネーションによる偽陽性の可能性を考慮す

る必要があり、現在製造販売承認を受けている核酸増幅検査試薬は薬事上「定量 (測定)」試薬としての承認であり「定性 (検出)」試薬としての承認ではないことから、このようなケースでは、3~4 週間後にあらためて検査を行い、WB 法陽性を確認する。

ところで、2014 年 7 月に、米国 CDC が推奨する HIV 検査アルゴリズムが大幅にアップデートされた⁵⁾。スクリーニング検査法として第 4 世代試薬の使用が明記されたことに加え、これまでわが国と同様に確認検査法として使われてきた WB 法に変わり「抗 HIV-1/2 抗体鑑別系試薬による検査」と、この方法で「HIV-1/2 ともに陰性」または「HIV-1 判定保留 HIV-2 陰性」であった場合に「HIV-1 核酸増幅検出系試薬を用いた検査」を行うよう推奨している。

抗 HIV-1/2 抗体鑑別系試薬として、当初「Multispot HIV-1/HIV-2 Rapid Test (バイオ・ラッド ラボラトリーズ社)」が推奨されていた。WB 法と比べて操作が簡便だけでなく判定が容易であり、性能面でも多くの検査室で HIV-1 感染急性期の WB 法陰性または判定保留検体を検出できたこと、HIV-2 鑑別診断特異性が高いことが紹介されているが、検体希釈後再測定が必要になる検体があること等の不便さが指摘され、同等の性能を有すると報告されている同じバイオ・ラッド ラボラトリーズ社の「Genieus HIV-1/2 Confirmatory Assay」に置き換わることになりそうだ。本試薬は米国だけでなく EU やカナダにおいても検査試薬として承認を受けており、わが国にも導入が期待される。

引用文献

- 1) 診療における HIV-1/2 感染症の診断ガイドライン 2008, 日本エイズ学会誌 11 (1): 70-72, 2009
- 2) 伊部史朗ら, IASR 31: 232-233, 2010
- 3) Ibe S, *et al.*, J Acquire Immune Defic Syndr 54: 241-247, 2010
- 4) 健疫発第 0203001 号: 医療機関および保健所に対する HIV-2 感染症例の周知について
- 5) Laboratory Testing for the Diagnosis of HIV Infection; Updated Recommendations <http://www.cdc.gov/hiv/pdf/hivtestingalgorithmrecommendation-final.pdf>

国立感染症研究所

エイズ研究センター 草川 茂

<特集関連情報>

ぶれいす東京の活動について

1994 年、横浜で日本初の国際エイズ会議が開催され、その年にぶれいす東京は誕生した。私たちは CBO (Community Based Organization) として、HIV/エイズとともに生きる人たちがありのままに生きられる環境 (コミュニティ) を創り出すことをめざして、「直

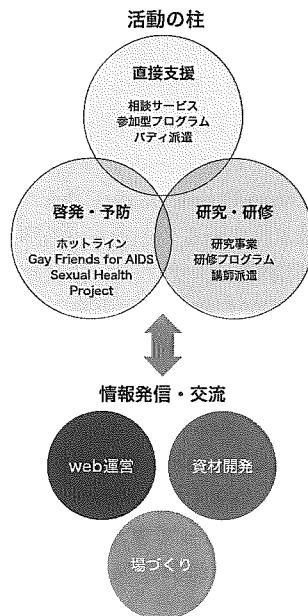


図. ぶれいす東京の活動

接支援」「啓発・予防」「研究・研修」の3つの柱を軸に活動している(図)。

設立当初、多くのHIV陽性者は、差別や偏見を恐れて、ひっそりと息をひそめて生きていた。拠点病院の近くでシェルターを運営していたが、1996～1997年頃までのHAART治療のない時代は、そばに転居する人たちが大勢いた。ターミナル期に関わることも多くあり、死を意識しながら、病氣と向き合う人たちを支援する時代だった。

HAART登場以降、治療の進歩に伴い、ぶれいす東京の活動も大きく変化してきた。一番の変化は、予防啓発から直接支援まで、多くのHIV陽性者がサービス提供側として参加し、大きな力になっていることだ。かつては40人だった登録ボランティアは、現在200人を超えている。

2002年にぶれいす東京のゲイグループが「LIVING TOGETHER」という冊子をエイズ予防財団の助成で制作したことが、当事者参加型の啓発プログラムの始まりになった。これは、HIV陽性者やその周囲の人たちが感じているリアリティが、周囲の人たちには全く伝わっていないというギャップを埋めるために、サービス利用者であるHIV陽性者、そのパートナー、母親たちに手記を書いてもらい、それを編集したものだった。

さらに、2005年からは、コミュニティセンターaktaとぶれいす東京が、LIVING TOGETHER計画というプロジェクトを立ち上げ、「HIVをもっている人も、そうじゃない人も、僕らはすでに一緒に生きている」というキャンペーンを開始した。HIV陽性者等の手記を朗読するスタイルは、クラブイベント、写真展、研修会やワークショップ、学校の授業などでも活用され、大きな広がりを見せた。手記を通じて、HIV陽性

表. 10年の変化・傾向

	2003～2004年実施	2013～2014年実施	変化傾向
有効回答数(回収率)	566(72.3%)	1,100(61.6%)	
調査協力病院	AGCと3ブロック、1拠点病院	AGCと8ブロック拠点病院	
抗HIV薬の服薬割合	74.5%	94.5%	増加
服薬回数(1日1～2回)割合	1回: 2.3% 2回: 60.4%	1回: 58.1% 2回: 35.7%	1回増加 2回減少
身体障害者手帳取得割合	免疫+重複: 74.7%	免疫: 92.1%	増加
今後の就労意向「とくに制限しないで働きたい」の割合	37.2%	58.4%	増加
障害者枠で就労者の割合	2.9%	4.0%	微増
60歳以上の割合	2.8%	12.6%	増加
通院間隔: 2～3カ月に1度	37.2%	73.5%	増加
非就労者の割合	非就労: 20.1%	非就労: 23.3%	やや悪化
職場でのカミングアウト	同僚: 14.5% 上司: 16.2% 雇用主・管理者: 13.2% 人事担当: 6.8% 産業医: 4.2%	同僚: 7.4% 上司: 10.7% 雇用主・管理者: 8.3% 人事担当: 5.8% 産業医: 3.5%	やや減少

者の生活や心情に触れることは、HIV陽性者が身近な存在だと気づくきっかけとなり、予防や検査などの行動にも影響を与える可能性がある。

2015年度の活動実績¹⁾は、HIV感染不安の電話相談(2,752件)、HIV陽性者・パートナー・家族・専門家などを対象とした電話や対面の相談(2,807件)、HIV陽性者、パートナー、家族同士が安全に出会える場・ネストプログラム(のべ1,166人)のほか、啓発・予防、研究・研修、講師派遣などである。2015年度のHIV陽性者等への相談内容は、生活に関する相談、心理や精神に関する相談、制度に関する相談が多く寄せられていた。

- ・心理や精神に関する相談(939件)
- ・生活に関する相談(823件)
- ・対人関係に関する相談(464件)
- ・制度に関する相談(301件)
- ・病気や病態の変化や服薬に関する相談(289件)
- ・医療体制や受診に関する相談(204件)

2016年6月からは、HIV陽性者や周囲の人を対象とした電話相談に、HIV陽性の相談員が加わった。同様にHIV陽性者、パートナー、家族向けのピア・プログラム(ネストプログラム)にも、多くのHIV陽性者、周囲の人たちが、ボランティアとして参加するようになっていく。

ぶれいす東京の研究グループでは、大学の研究者と共同で全国調査をこれまでに3回実施してきた。調査手法に違いはあるものの、2003年²⁾と2013年³⁾のデータの比較では表のような変化があった。

データを比較すると、治療技術の向上により、服薬や通院の負担は大きく軽減され、制限なく働ける意識も上昇しているが、就労率やカミングアウトの割合は低下しており、治療環境の向上と社会の中での病気の伝えにくさのアンバランスな状況があまり出された結果となり、相談の受け手としての実感にも通じるものがあった。

2016年、ぶれいす東京のWebサイトは、毎月1〜2万件を超えるアクセスがある。今後は、Web上の陽性者向け、周囲の人向け、不安者向けなどのQ&Aを充実させ、市民一人一人が自分の問題としてHIVと向き合うことを支援していきたい。Webサイトを一度ぜひご覧ください (<http://www.ptokyo.org/>)。

さらに、市民との対話のための場づくりとして「ぶれいすトーク」を2015年度より開催している。その中では、シングルマザーの子育てと性教育、親しい人をエイズで亡くした人の語る場、トランスジェンダーとHIV/エイズ、医療や福祉系の学生で、HIV陽性者に関わりたい人など、様々なニーズがあった。今後も、市民との交流の場を設けて、性の健康やHIV/エイズについて、話せる場を続けていきたいと考えている。

参考文献

- 1) ぶれいす東京2015年度活動報告書
- 2) 平成15〜16年度厚生労働科学研究費補助金「HIV感染症の医療体制の整備に関する研究」(主任研究者: 木村 哲, 研究分担者: 小西加保留, 研究協力者: 若林チヒロ, 生島 嗣)
- 3) 平成24〜26年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策政策研究事業「地域においてHIV陽性者等のメンタルヘルスを支援する研究」(研究代表者: 樽井正義, 研究分担者: 若林チヒロ)
- 4) 2009年から、厚生労働省の委託事業として、HIV陽性者とそのパートナー、家族のための専用の相談電話「ポジティブライン」0120-02-8341 (月〜土: 13:00〜19:00) と「対面相談サービス」を提供している。

特定非営利活動法人

ぶれいす東京 代表 生島 嗣

<特集関連情報>

計算・情報科学の利活用による論理的創薬の基盤開発

1. 計算・情報科学とウイルス感染症対策研究

病原体ゲノム解析研究センター第二室では、ゲノム情報の活用を念頭に置き、計算・情報科学を取り入れてウイルス感染症を研究している(次ページ図A)。これまでにウイルスの感染・増殖、免疫逃避、薬剤耐性、病原性、流行、進化など、ウイルスがもたらす様々な現象の構造基盤を解き明かしてきた。また、変異ウイルス分子のリスク評価、将来生じうるリスク変異の予測など、リスク管理の支援に役立ててきた。本稿では、AIDS対策研究に焦点を絞り、「創薬シーズ探索研究」の活動を紹介する。

2. 治療による予防

2015年のHIV感染者は約3,670万人、AIDS死者は約110万人に達する (<http://www.who.int/gho/hiv/>

[en/](http://www.who.int/gho/hiv/))。有効なワクチンはない。HIV感染症の制御は、依然として公衆衛生上の極めて重要な未解決課題である。近年、抗HIV治療は、感染者のAIDS発症阻止に貢献するのみならず、感染伝搬の予防効果があることが科学的に証明され、「Treatment as Prevention」、あるいは「Pre-Exposure Prophylaxis」などの新しい感染予防戦略が提唱されている (<http://aids29.umin.jp/index.html>)。薬剤治療は、ワクチンと共に個人・集団レベルの重要なHIV制御法となりうる。しかしこの治療・予防戦略は、薬剤耐性HIVの発生と流行により破綻しうる。有効性を保つには、常に新しいクラスの抗HIV薬の開発を推進することが重要となる。

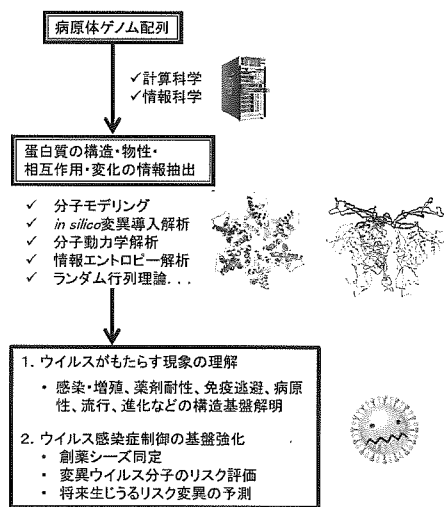
3. 創薬シーズ創出と*in silico*構造解析

創薬シーズ創出は、長らく独自のライブラリーを保有する製薬会社が主体となってきた。一方、構造生物学、ゲノム科学、計算・情報科学等の進展に伴い、論理的な手段で創薬標的を発見し、候補物質の設計・選別を進める「論理的創薬」の実施環境が整ってきた。ウイルス感染症を対象とする論理的創薬においては、まず第一にウイルスの感染・増殖を担う分子間相互作用(創薬標的)の同定が鍵を握る。機能的な相互作用が同定できれば、結合様式を解明し、その結合に介入して感染・増殖の連鎖反応を遮断する物質を設計・選別できる。しかし構造解析を含む一連の作業を実験のみに依存しては膨大な時間を要する。分子構造の詳細を解明する分子モデリング、変異による物性変化を解明する*in silico*変異導入解析、分子の物性・相互作用を解明する分子動力学解析などのコンピュータシミュレーション技術を導入することで解析期間を大幅に短縮できる。有機合成化学・ウイルス学の専門家と連携すれば、選別した候補物質の合成と活性評価を1つの研究組織で推進できる(次ページ図B)。このように、独自の化合物ライブラリーを所有しなくても、基礎研究者が能動的に創薬シーズを創出することが可能な時代が到来している。

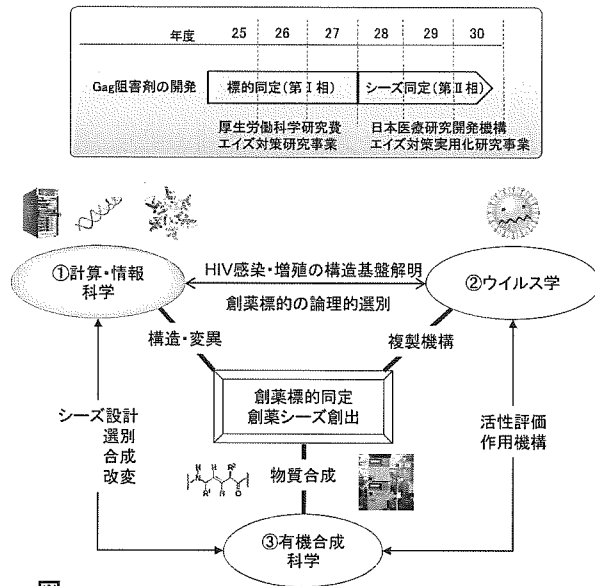
4. HIV Gag 研究班の発足と成果

我々は、平成25〜27年度の間、厚生労働科学研究費補助金の支援を受け、HIV Gag蛋白質を標的とする論理的創薬の基盤開発を進めた(エイズ対策研究事業: HIV Gag蛋白質と関連因子の治療標的構造の解明に向けた統合的研究)(次ページ図B)。Gag蛋白質は、新しい創薬標的として、以下の利点をもつ。(a) HIVの生活環全体に関わる構造蛋白質である。適切な標的を選定すれば、ウイルスの感染・増殖の双方を阻止する新しいクラスの創薬シーズ同定が期待できる。(b) Gagを標的とする認可薬はまだ無い。Gag阻害剤には、既存の薬剤耐性HIVの制御が期待できる。(c) HIVのエンベロープ蛋白質や不定形アクセサリ蛋白質に比べ変異の許容度が低い。耐性発現の蓋然性が相対的に低いと予想できる。(d) 宿主分子を標的とす

A. 計算・情報科学の利活用



B. 論理的創薬の基盤開発



図

るより副作用のリスクが小さいことが期待される。

研究班では、論理的創薬の第一段階として創薬標的の同定を目標とし、ポイントとなる機能的相互作用 (HIV の感染・増殖につながる相互作用) の同定を進めた (図 B)。HIV 感染・増殖機構を研究する基礎ウイルス学研究者と連携して、HIV 感染初期・後期における未解明の相互作用とその役割について解析した。部分 (相互作用の実態) と全体 (相互作用の役割) の双方を理解しながら生理的意義のある相互作用を同定する体制を構築し、複数の候補標的を同定することに成功した。

成果の 1 例を紹介する。HIV-1 成熟コア¹⁾ のカプシド蛋白質二量体の *in silico* 変異導入解析により、コア安定性維持の鍵を握る相互作用を 1 箇所見出した。HIV/SIV Gag 前駆体全長配列 (n=6,225) の情報エントロピー解析により、この相互作用を司るアミノ酸残基は霊長類レンチウイルスにおいて高度に保存されていることを見出した。この部位の変異はコア形成異常と粒子感染能の消失を招く²⁾。以上の知見より、本研究で見出した相互作用は、HIV の流行と進化の間に变化できない有力な創薬標的候補と考えられる。

おわりに

平成 28 年度より、Gag を標的とする論理的創薬の第二相の研究を開始した (AMED エイズ対策実用化研究事業: HIV Gag 蛋白質の機能と進化能の構造生物学研究に基づく次世代の創薬シーズ創成) (図 B)。第 1 相の研究成果をもとに設計・選別・合成した物質第 1 号は、実際に抗 HIV 活性を示した ($EC_{50}=7.6\mu M$)。現時点では、論理的創薬によるシーズ創出の有用性が期待出来る結果となっている。研究の継続により、新しいクラスの候補物質のさらなる発見と論理的創薬の基盤強化が期待される。

参考文献

- 1) Zhao G, *et al.*, Nature 497: 643–646, 2013
- 2) von Schwedler UK, *et al.*, J Virol 77: 5439–5450, 2003

国立感染症研究所

病原体ゲノム解析研究センター

第二室室長 佐藤裕徳

<特集関連情報>

第21回国際エイズ会議 (AIDS2016)

生前のネルソン・マンデラ氏が「沈黙を破り偏見と差別を払いのけ、エイズに対して立ち向かえ」と叫んだ 2000 年のダーバン国際エイズ会議 (南アフリカ共和国)、今年、同じ地で第 21 回国際エイズ会議 (AIDS2016) が開催された。この 16 年の間に抗レトロウイルス薬療法 (ART) は急速に発展し、WHO が各地域の 90% 以上の HIV 感染者に ART を施すことで流行の収束を目指すと言明するまでになった。曝露前予防投与 (PrEP) の試みも成果を上げており、HIV パンデミックの収束が現実的に語られている。その陰で、マンデラ氏の指摘した偏見と差別はまだ大きな問題として立ちふさがっている。

ネルソン・マンデラ・デーである 7 月 18 日に行われた開会式は、アフリカの感染者たちのビデオメッセージと現地女性シンガーによるアフリカらしいステージで始まった。それに次ぐ演説では、HIV 感染者で ART に命を救われた Nkosi Johnson が、「すべての人が等しく ART の機会を受けるよう求める」と訴え、役者で国連平和大使の Charlize Theron が、母子感染の防止は進んでいるが若者への流行が見落とされていると警鐘を鳴らした。偏見と差別にさらされ HIV に脆弱な様々

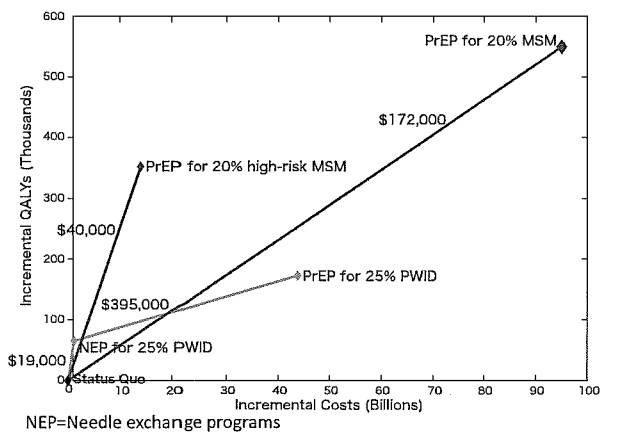


図1. 米国におけるMSMとPWIDを対象としたPrEPのコスト効率
PWIDへのPrEPのコスト効率はシリンジ交換プログラムよりかなり低い。
MSMでは、高リスクのグループを標的とするとコスト効率が高い。

な層に、治療と予防を等しく行き渡らせることを強調した幕開けであった。

HIV/AIDS対策の進展

2日目の総会では、カリフォルニア大学サンディエゴ校のS.A. Strathdee博士が、HIV/AIDSの現状を総説した(TUPL0102)。世界のHIV被害は2000年比で約2/3まで減っているが、現在でも世界には推計3,600万人超のHIV感染者がいる。そのうち1,700万人は既にARTを受けており、PrEPなどの予防策の効果で85の国々ではHIVの母子感染がほぼ0%になっているが、まだ毎年約190万人の新規感染者が発生している。アフリカではその25%以上は若い女性であり、東欧から中央アジアでは難民・移民が、世界中で男性間性交渉者(MSM)・性転換者(TG)・注射薬物使用者(PWID)が感染の脅威にさらされている。こうしたリスク集団が、HIV対策を重点的に行うべきkey populationであるとした。その上で、中低所得国ではHIV検査率・ARTの処方・成功率が低いこと、PrEPはkey populationによってはコスト効率が変わること(図1)、経済的発展と政情の不安定化によって増える旅行者や難民が状況を複雑化していることなどに言及した。HIV流行の収束にはkey populationにある人々への差別や偏見をなくしつつ対策を施すことが必要だが、資金の減少がこれを阻害しているとして関係者に行動を促した。

HIV対策のゴール

国連が昨年採択した、「2030アジェンダ」には、2030年までにAIDSの流行を収束させるという目標が設定された。目標のための方策について様々な報告があった中で、2日目の総会のタイ赤十字のN. Phanuphak博士によるkey populationを標的とした予防対策についての講演(WEPL0102)はとりわけ興味深かった。タイ国においては、一般に比べて性産業従事者で10倍、MSMやPWIDで24倍、TGでは49倍も感染リスクが高い。これらのkey populationを感染から守るため、4つの県で検査・予防対策プログラムが展開中

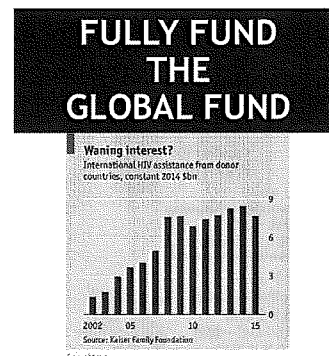


図2. Global FundのHIV援助予算はここ数年横ばいである
グラフはEconomist誌のJuly 23, 2016の記事より引用。
黒帯は、Global Fundの増加を求めるメッセージで、会議初日にすべての口頭発表者に対して掲載依頼があった。

である。このプログラムでは、熟練ヘルスワーカーが中心となって検査の実施・従事者のトレーニング・PrEP等を行っている。検査の普及には、社会ネットワーク分析や自己診断キットなども活用され、PrEP成功のために被験者との密接な関係を形成しているという。博士はPrEPには、ポリシーの変更・イノベーションの積極的採用・ガイドライン以上の働きをするスタッフの存在などが欠かせないと語る。予防体制の構築には、既存のルールを変える勇気が必要という言葉が印象的であった。

ゴールに迫り着くために

2030年のゴールへの先駆けとなる発表も多かった。早期治療の患者への影響を調査したSTART試験からは、3年フォローアップ・データの再分析を行い、高齢者・高ウイルス量・冠動脈疾患リスクの群で早期治療の効果が高かったことが報告された(THAB0201)。服薬アドヒアランスを改良する処方として注目される長期活性型注射ART投与(LAI ART)を検証するLATTE-2試験からは、LAI ARTが患者にとって好適であると感じられる理由は、経口投与と違ってスティグマと治療へのプレッシャーがないことであるという報告があった(THAB0203)。血中ウイルス量のモニタリングについては、中低所得国に向く乾燥血液点下標本を使った研究結果が数多く発表され、測定限界を500コピーまで向上させた報告や、治療失敗の検出には3,000コピーで足るとする報告が目をつけた。治療への取り組みは、前回に引き続き「ミシシッピベイビー」の担当医D. Persaud教授が、4日目の総会で講演した(THPL0104)。治療を目指したHIV陽性新生児への早期ART投与試験(IMPACT P1115)では、中和抗体や樹状細胞指向性ワクチンを含むいくつかの抗ウイルス剤を使つての試験が進行中で、特に中和抗体に潜伏感染ウイルス量を下げる効果があることが報告された。

終わりに

AIDS2016は、2030年のエイズ流行の終結が達成可能な目標であることを再認識させた。この達成には、すべての地域の様々な人々に治療と予防の恩恵を遍く

届ける必要がある。そのために、感染集団に対する差別や偏見の撤廃、権利の回復、貧困からの脱出、施策のための法整備などを推し進めなければならない。一方で、目標達成のための資金確保は課題である。日本はHIV等の対策のためGlobal Fundに総計8億ドルの資金を投資していることを発表した(MOSA2109)。Global Fundの総額は低下傾向にあり、対策を遅延させていると指摘されていた(前ページ図2)。日本を含む先進国は、資金提供を維持しながら政策や対策への具体的貢献も行うことを求められている。

国立感染症研究所

感染症疫学センター 椎野慎一郎

<国内情報>

特別養護老人ホームにおけるライノウイルスの集団感染事例 — 富山県

ヒトラインウイルス(HRV)は、小児を中心に幅広い年代層が罹患する上気道炎の主な原因であり、喘息の増悪に関与することが知られている。年間を通して流行するが、春と秋に感染者が多い¹⁾。

2016年6月中旬～7月中旬にかけて、富山県内の特別養護老人ホームにおいて上気道症状を中心とした呼吸器疾患の集団感染が発生した。発症した入所者からHRVが検出されたので概要を報告する。

2016年6月27日に当該施設(入所者75名、短期利用15名、職員57名)から管轄保健所に発熱や咳などの呼吸器症状を呈する入所者が多数いるとの報告があった。保健所は施設内の患者発生状況を調査した。その結果、2016年6月14日～7月14日の間に発熱、咳、鼻汁を主症状とする入所者が31名(41.3%)、職員が12名

(21.1%) 確認された(図)。患者の多くは上気道炎であったが、3名が肺炎、4名が気管支炎と診断され、2名が入院した。インフルエンザウイルス、尿中肺炎球菌抗原、尿中レジオネラ抗原の迅速検査を5名について、喀痰の抗酸菌検査(塗抹および培養検査)、結核菌を対象にした核酸増幅検査(PCR)を4名について実施したが、いずれも検出されなかった。

保健所は、原因となった病原体を明らかにするために、呼吸器症状を呈した入所者6名から、6月30日に鼻腔ぬぐい液を採取し、当研究所に検査を依頼した。当所では、ヒトパラインフルエンザウイルス、RSウイルス、ヒトメタニューモウイルス、HRV、エンテロウイルス、ヒトボカウイルスおよびアデノウイルスを対象としたPCRを実施した。その結果、6名中3名からHRV遺伝子が検出された(表)。その他の呼吸器ウイルスは検出されなかった。HRV遺伝子増幅・検出には、VP4-VP2領域を増幅するプライマーセットEVP2、EVP4、およびOL68-1を用いた^{2,3)}。得られたHRV遺伝子をシーケンズ解析したところ、3名から検出されたHRVはBLAST検索により、すべてHRV-A(HRV species A)と推定され、解析株間の塩基配列は100%一致した。このことから、本事例はHRV-Aを原因とする集団感染と推定された。

なお、当該施設では、面会および短期入所利用者の制限、施設内の消毒、手洗い手拭きの励行、マスク着用、換気、発症者の早期発見と居室分離、風呂食事の順番の遵守などの感染拡大防止対策を実施した。その結果、7月12日以降、新たな患者は確認されていない。

集団生活の場において、HRVを含む呼吸器ウイルス感染症は、飛沫や接触により感染が拡大しやすい^{4,5)}。また、感染者が高齢かつ基礎疾患(慢性肺疾患や糖尿病

病など)を有する場合は、重症化することもある。高齢者施設で本事例のような呼吸器感染症が発生した場合、早期に感染拡大防止対策を講じることが重要である。また、各地域での呼吸器感染症の流行状況を知ることとも予防対策に役立つと考えられる。しかしながら、呼吸器感染症の原因病原体のうち、医療機関で使用可能な迅速検査キットはインフルエンザウイルス、RSウイルス、アデノウイルス、溶血性連鎖球菌などに限られており、HRVを検出する迅速試薬は市販されていない。また、HRV感染症は感染症発生動向調査病原体検査の対象

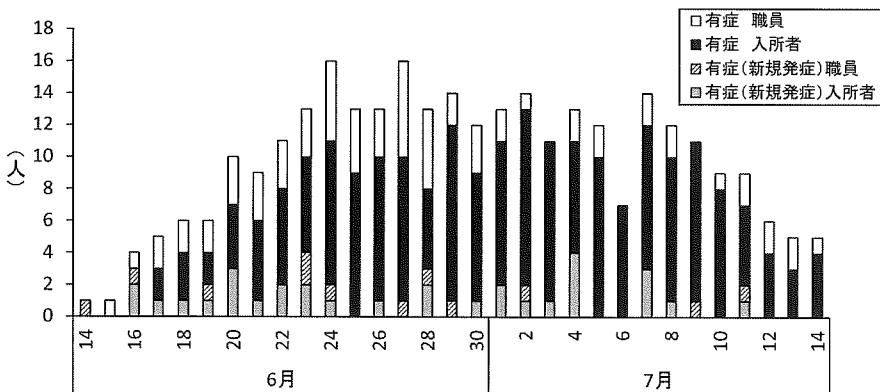


図. 有症者数の推移

表. 患者からのウイルス検出状況

番号	年齢(歳)	性別	発症日	検体採取日	臨床症状あるいは臨床診断名	検出ウイルス
1	66	女	2016.6.20	2016.6.30	発熱 37.3℃、気管支炎、咳、痰	—
2	92	女	2016.6.20	2016.6.30	発熱 38.9℃、咳	HRV-A
3	92	女	2016.6.20	2016.6.30	発熱 38.0℃、咳、痰、鼻水	HRV-A
4	88	女	2016.6.21	2016.6.30	気管支炎、酸素濃度低下、痰、咳、喘鳴	—
5	71	男	2016.6.23	2016.6.30	発熱 39.3℃、咳、痰	—
6	66	男	2016.6.28	2016.6.30	発熱 38.1℃、気管支炎、咳	HRV-A

HRV-A: human rhinovirus species A

外であり、地域の流行状況を把握することは難しいと思われる。したがって、施設では入所者のみならず職員の健康状態も日常から把握することや、来所者にも注意を促すこと、早期の予防対策を実施することが重要である。

HRVは100種類以上の血清型があり、それらはVP1遺伝子やVP2-4領域の遺伝子解析により3種(HRV-A, HRV-BおよびHRV-C)に分類される。また、HRV-Cによる肺炎などによる入院例も多く報告されている⁶⁾。今後、本事例において検出されたHRV-Aも、高齢者では重症化する可能性を念頭におくことが重要と考えられる。

謝辞: 本報告を行うにあたり、検体採取および情報提供にご協力くださいました関係各位に深謝いたします。

参考文献

- 1) White DO, *et al.*, 医学ウイルス学 第4版, 近代出版, p355-357, 1996
- 2) Ishiko H, *et al.*, J Infect Dis 185: 744-754, 2002
- 3) Rotbart HA, *et al.*, J Clin Microbiol 28: 438-442, 1990
- 4) 横井 一ら, IASR 34: 234-235, 2013
- 5) 矢野拓弥ら, IASR 36: 163-164, 2015
- 6) Knipe DM, *et al.*, Rhinoviruses, Field's Virology 第6版, p531-545, 2013

富山県衛生研究所ウイルス部

板持雅恵 稲畑 良 稲崎倫子

名古屋真弓 佐賀由美子 米田哲也

小淵正次

富山県厚生部健康課

三井千恵子 新保孝治 加納紅代

<国内情報>

2例の生後2か月未満児の血清からのヒトパレコウイルス検出 — 岡山県

岡山県倉敷市において、発熱を来した乳児の血清から単純ヘルペスウイルス(HSV)1型, 同2型, 水痘帯状疱疹ウイルス, エンテロウイルス, パレコウイルスに対するマルチプレックスリアルタイムPCR法(FTD Viral meningitis, Fast-track diagnostics Ltd., Luxembourg; 以下, リアルタイムPCR法)でパレコウイルス(HPeV)に対する陽性反応を認める例が相次いで認められたのでここに報告する。なお, 本検査キットにおいては, ウイルス量の定量はできず, パレコウイルスの型についても判別することはできない。

症例1

生後40日男児。2016年5月20日深夜, 発熱・嘔吐・意識障害・呼吸窮迫・鼻出血を来し, 受診した。受診時の状態は体温38.2°C, 心拍数180~200/分, 呼吸数60/

分, 経皮酸素飽和度88% (室内気), JCS20~30で, 網様皮斑を認めた。新生児敗血症・脳炎脳症を疑い, 入院下に精査加療を開始した。

検査結果は白血球数3,170/ μ l, CRP 1.1mg/dl; 髄液細胞数0/ μ l (補正值)であった。

入院時の血清・髄液(採取時に血液混入)のいずれの検体からもリアルタイムPCR法によってHPeV遺伝子が検出された。また, いずれの検体からも有意菌は培養されなかった。

入院後速やかにアシクロビル(ACV), メチルプレドニゾロン(mPSL), アンピシリン(ABPC), セフォタキシム(CTX)による治療が開始された。リアルタイムPCR法でHSVが検出されずHPeVが検出されたことによりACVは入院当日に中止された。また, 免疫グロブリン製剤が150mg/kg/dayで3日間投与された。ABPC, CTXは合計6日間投与された。入院4日目から解熱が続き, 7日目に軽快退院した。

症例2

生後52日男児。2016年6月5日未明より熱感に気づかれ, 同日午前中に受診した。来診時の状態は体温38.3°C, 心拍数200/分で, 網様皮斑を認めた。全身状態は比較的良好であったが, 若齢乳児の高熱であるため, 入院下に精査加療を開始した。

検査結果は白血球数4,950/ μ l, CRP 0.33mg/dlであった。

入院時の血清からリアルタイムPCR法によってHPeV遺伝子が検出された。

入院後速やかにABPC, CTXによる治療が開始され, 免疫グロブリン製剤が入院翌日から150mg/kg/dayで3日間投与された。ABPC, CTXは合計3日間投与された。入院4日目から解熱が続き, 6日目に軽快退院した。

2例とも, 児の同胞に先行して胃腸症状, 感冒症状が認められていた。

HPeVはエンテロウイルス, ライノウイルスと同じくピコルナウイルス科に分類されるウイルスである。比較的軽症の胃腸炎や上気道炎の原因としても知られ, 学童期の抗体保有率は80%にも上ると報告されている¹⁾。一方でHPeV3型は3か月未満の乳児において脳炎や敗血症様の症状で発症して時に重症化することも知られている²⁾。我々の経験した2例も一方は重症感が強く, 他方は軽症であった。

HPeV3型は2~3年ごとに流行を起こすことが知られており, わが国では2006, 2008, 2011, 2014年に流行が報告されている³⁻⁸⁾。流行時の報告では先行して同居家族に感冒様症状を呈している者が多かったとの報告もある⁸⁾。

今回我々が経験した2例でも, 同居家族に胃腸症状, 感冒症状が認められていた。これ故に, エンテロウイルス感染予防と同様に, 手洗いなどの衛生行動や

マスク着用による感染対策が望まれる。

HPeV 検出数は、エンテロウイルス同様に初夏から報告が増える傾向があるため、注意を要すると考え、ここに報告する。

参考文献

- 1) 愛知県衛生研究所, ヒトパレコウイルスについて (2006年12月8日; <http://www.pref.aichi.jp/eiseiken/67f/hpev.html>)
- 2) Shoji K, *et al.*, *Pediatr Infect Dis J* 32: 233-236, 2013
- 3) 山本美和子ら, *IASR* 29: 255, 2008
- 4) 戸田昌一ら, *IASR* 32: 294-295, 2011
- 5) 青木洋子ら, *IASR* 32: 295-296, 2011
- 6) 成相絵里ら, *IASR* 35: 200, 2014
- 7) 相澤悠太ら, *IASR* 35: 220, 2014
- 8) 宮田一平ら, *IASR* 35: 221, 2014

川崎医科大学小児科学講座

宮田一平 河野美奈 近藤英輔 齋藤亜紀

小野佐保子 寺西英人 大石智洋 尾内一信

<国内情報>

ヒトパレコウイルス3型が検出された新生児・早期乳児の10例 — 関東

2016年6月～8月までの2カ月間において、東京都内の小児専門医療施設のリアルタイムPCR法¹⁾による微生物迅速診断により、10例の新生児・早期乳児からヒトパレコウイルス (HPeV) が陽性となった。10例のうち5例は都内の小児専門医療施設へ入院、もしくは転院した症例で、残りの5例は関東圏内 (神奈川県、埼玉県) の病院から依頼された検体であった。10例全例で発熱、頻脈などの sepsis-like syndrome を呈し、6例はPICUへ入室、1例は気管内挿管などの集中治療管理を要した。今年度においてHPeV感染症が流行する可能性があり、集中治療管理を必要とする重症例も見られたことから、注意喚起として報告する。

発症日、日齢、性別、症状 (発熱、循環不全徴候、痙攣、腹部膨満、皮疹など)、血液検査所見 (初診時)、転帰をまとめた (表)。

10例中8例が生後3か月未満の症例で、そのうち5

例は新生児であった。生後3か月以上の2症例は早産の双胎児で、修正月齢で生後1か月であった。家族の感冒症状は全例で認め、兄弟は発熱・鼻汁・咳嗽などの感冒症状が多く、両親は倦怠感・筋肉痛・咽頭痛を認めた。臨床所見では、全例で発熱を認め、半数の症例で腹部膨満などの非特異的な所見を認めた。体幹部の淡い融合傾向のある紅斑は全例で認め、一部の症例に第3～4病日で手掌・足底の紅斑²⁾を認めた。血液検査所見では、白血球数やCRPなどの炎症反応の上昇を認めない症例が多く、肝逸脱酵素の上昇は入院時には認めないが第3～4病日で上昇する症例が多かった。転帰は全例で明らかな後遺症を残さずに治癒した。今年度に経験した10例に関して血清型のタイピングも行っており、全例がHPeV 3型であった。

HPeVはエンベロープを持たないRNAウイルスで、エンテロウイルス属やライノウイルス属と同じピコルナウイルス科に分類される³⁾。HPeVは現在までに1～16型の血清型/遺伝子型が報告されており、中でもHPeV-1～8型に関する報告が多い⁴⁾。HPeV-1, HPeV-2, HPeV-4～8は、軽度の胃腸炎症状や上気道炎症症状を呈することが多いが、不顕性感染も多い⁴⁾。その一方でHPeV-3は、生後3か月未満の新生児・早期乳児の sepsis-like syndromeや脳炎などの重症感染症を呈することも知られている²⁾。典型的な新生児・早期乳児のHPeV-3感染症の経過としては、高熱と輸液への反応性が乏しい頻脈・末梢循環不全徴候で発症し、一部の症例では経過中に手掌・足底や体幹部に一過性の紅斑を呈することが報告されている。白血球数は正常範囲内か軽度低下する症例が多く、CRPなどの炎症マーカーは正常範囲内であることが多い。今年度に経験した10例に関しては、臨床経過や検査所見は過去のHPeV-3感染症の報告と類似していた。

本邦においては2006, 2008, 2011, 2014年にHPeV-3の流行が報告⁵⁾されており、2～3年周期で流行が認められている。季節に関しては7月をピークとして6～9月までの流行が報告されている⁶⁾。HPeV-3の感染経路は家族からの伝播が多く、特に感冒症状や筋肉痛⁷⁾のある家族との接触によるものが多いとされているが、不明であることも多い。感冒症状のない家族の便からHPeVが検出された報告もされており⁸⁾、不顕

表. ヒトパレコウイルスが検出された新生児・早期乳児の10例の発症日、日齢、性別、症状、血液検査所見 (初診時)、転帰

発症日	発症日齢	性別	感染接触歴	発熱	末梢循環不全	無呼吸	痙攣	腹部膨満	皮膚所見	PICU入室	WBC (/mm ³)	Neut (%)	CRP (mg/dL)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	LDH (IU/L)	転帰
2016/6/21	13	女	兄弟、母	+	+	+	-	-	+	+	5,000	63	0.1	55	38	386	治癒
2016/6/28	22	女	兄弟、母、父	+	+	-	+	+	+	+	5,600	No Data	0.1	27	14	296	治癒
2016/7/2	31	男	兄弟	+	+	+	-	+	+	+	4,970	No Data	0.21	38	19	301	治癒
2016/7/8	56	女	父	+	+	-	-	-	+	-	3,400	61	0.3	38	23	254	治癒
2016/7/11	17	男	兄弟、母、父	+	+	-	-	+	+	-	5,280	51	0.07	64	14	464	治癒
2016/7/20	34	男	兄弟	+	+	-	-	-	+	+	7,700	59	0.06	146	39	670	治癒
2016/7/20	99	女	兄弟	+	+	-	-	+	+	+	5,600	82	1.13	43	17	296	治癒
2016/7/23	102	女	兄弟	+	+	-	-	+	+	-	3,700	74	0.49	57	20	357	治癒
2016/7/21	25	女	母	+	+	-	-	-	+	-	3,300	58	0.24	34	23	286	治癒
2016/7/30	7	女	母、父	+	+	-	-	+	+	+	7,800	71	0.29	39	17	467	治癒

性感染の成人や年長児からの伝播の可能性も考えられる。新生児・早期乳児のいる家庭においては、感冒症状のある家族のマスク着用と、手洗いを中心とした手指衛生行動が重要と思われる。

参考文献

- 1) Nix WA, *et al.*, J Clin Microbiol 46: 2519-2524, 2008
- 2) Shoji K, *et al.*, Pediatr Infect Dis J 32 (3): 233-236, 2013
- 3) Romero JR, *et al.*, Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 8th edition, chapter 172: 2066-2072, 2014
- 4) Esposito S, *et al.*, J Clin Virol 60 (2): 84-89, 2014
- 5) 宮田一平ら, IASR 35: 221, 2014
- 6) 久保田雅也ら, Neuroinfection 21 (1): 39-47, 2016
- 7) Mizuta K, *et al.*, Epidemiol Infect 144 (6): 1286-1290, 2016
- 8) Aizawa Y, *et al.*, J Clin Virol 70: 105-108, 2015

国立成育医療研究センター

生体防御系内科部感染症科

小川英輝 庄司健介 宇田和宏 木下典子

小山(岩井)ちさと 岩瀬徳康 宮入 烈

北里大学病院小児科

金子雅紀 川村典子 安藤 寿 石井正浩

西埼玉中央病院小児科

豊田祥子 小穴慎二

<国内情報>

茨城県で過去4シーズンに検出されたノロウイルス遺伝子型 GII.17 の分子疫学

はじめに

2015年、本邦(埼玉県、長野県および川崎市)において、食中毒事例からノロウイルス(NoV) GII.P17-GII.17 Kawasaki 2014 (以下 GII.17 Kawasaki 2014) の検出が初めて報告された¹⁾。さらに、GII.17 Kawasaki 2014は、本邦のみならず、中国などアジア諸国でもほぼ同時期に流行し²⁾、米国でも散発事例から検出されていたことが明らかになった³⁾。GII.17 Kawasaki 2014は、以前に検出された GII.17 や GII.4 と大きく抗原性が異なることも示唆された¹⁾。最近の調査によれば、GII.17 Kawasaki 2014は、関東近隣のみならず、全国規模で検出されていることも明らかになった⁴⁾。以下、本県における過去4シーズン(2012年9月～2016年4月まで)の食中毒事例および感染性胃腸炎から検出された GII.17 の動向について報告する。

方法

常法により、NoV のポリメラーゼ領域およびキャプシド領域を RT-PCR 法により増幅し、

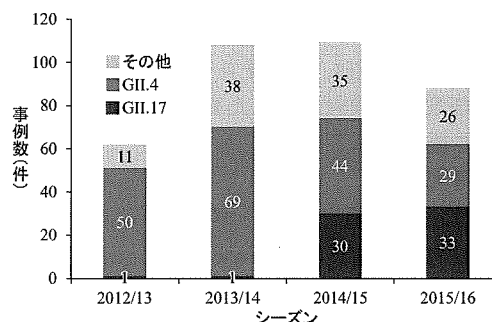


図1. 茨城県における過去4シーズンのNoV GII遺伝子型別検出状況

ダイレクトシーケンス法により得られた塩基配列を基に Norovirus genotyping tool により遺伝子型を決定した¹⁾。次に、キャプシド領域(282bps)の分子系統樹解析を最尤法(ML法)によって行った。なお、これらの解析は原則として、1事例につき1株ずつ行った。

結果および考察

キャプシド領域の塩基配列を用いた Norovirus genotyping tool の分子系統樹解析により GII.17 Kawasaki 2014 クラスタに分別された65株について、ポリメラーゼ領域の塩基配列を用いて同ツールの分子系統樹解析を行った。65株中60株は GII.P17 クラスタに分別され、GII.17 Kawasaki 2014 と推定された。65株中5株については、ポリメラーゼ領域の遺伝子増幅ができず、同領域の遺伝子型を決定できなかった。過去4シーズンのNoVGIIの遺伝子型別検出状況を図1に示した。調査期間中、2013/14シーズンまで、本県において検出された遺伝子型の大半は GII.4 であった。しかし、2014/15シーズン以降、GII.17 Kawasaki 2014 が GII.4 と同様に多く検出されるようになった。また、2012/13, 2013/14シーズンにおいても、GII.17 Kawasaki 2014 が1事例ずつ検出されていた。次に、月別遺伝子型検出状況(GII.17とGII.4のみ)を図2に示す。GII.17 Kawasaki 2014 の検出は、GII.4 より数カ月遅れて検出のピークを迎えた。キャプシド領域(282bps)の塩基配列に基づく最尤法による分子系統樹(塩基置換モデル: k80 invariant)を次ページ図3に示した。本県で2013/14シーズンまで検出された2株の GII.17 Kawasaki 2014 は、川崎市で2014年の検体から検出された Hu/GII.P17 GII.17/Kawasaki323/2014/JP (Kawasaki 323株) と100%塩基配列が一致

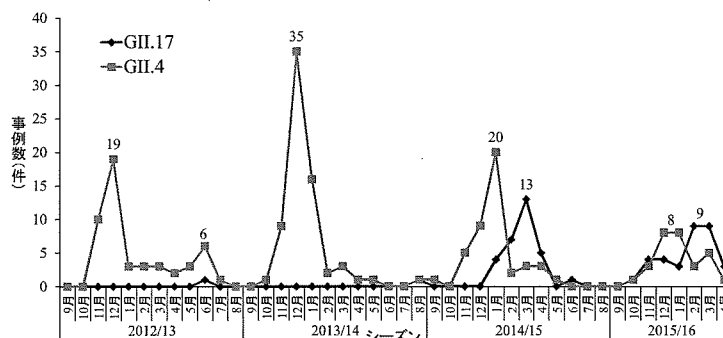


図2. 月別遺伝子型検出状況(GII.4およびGII.17)

国立感染症研究所感染症疫学センター

第六室 木村博一

国立感染症研究所ウイルス第二部

第一室 片山和彦

<国内情報>

大阪府におけるマクロライド耐性肺炎マイコプラズマ検出率の低下傾向

肺炎マイコプラズマ (*Mycoplasma pneumoniae*) は小児から高齢者に至るまで幅広い年齢層で感染を引き起こし、気管支炎や肺炎の原因となる。近年、本菌による感染症の臨床上的の問題として、従来のような治療効果が認められず、発熱などの症状が遷延し、肺炎に至る症例が増加してきた。その原因として本菌のマクロライド系抗菌薬 (MLs) に対する耐性化が指摘されている。MLs 耐性の肺炎マイコプラズマは臨床からの分離が2000年以降に増加し、2011~2012年のマイコプラズマ肺炎流行時には分離菌の80%以上がMLs耐性菌だったとの報告もあった¹⁾。われわれは2013年10月~2015年12月まで大阪府内で肺炎マイコプラズマ感染の実態を調査し、分離菌の解析を行ったところ、2015年にはMLs耐性菌の検出率が低下傾向にあることが判明したのでその概要を報告する。

調査、検査方法

1. 患者からの検体採取、遺伝子診断、分離培養検査

大阪府内の6カ所の一次医療機関および3カ所の二次医療機関を受診したマイコプラズマ感染疑い患者からユニバーサルバイラルトランスポート (日本BD) を用いて咽頭ぬぐい液を採取、検査開始まで冷凍保存後、遺伝子診断と分離培養を行った。遺伝子診断はリアルタイムPCR法で実施、分離培養は二層培地とPPLO培地を用い、培養8週まで観察した。少なくとも1種の検査で陽性の場合をマイコプラズマ陽性と判断した。

2. MLs耐性変異の分析

肺炎マイコプラズマのMLs耐性は、23S rRNA 遺伝子のドメインVの特定部位 (2063番目、2064番目および2617番目) に点変異が生じることにより起こることが知られている。この部位を含む遺伝子を増幅するPCRプライマーをデザインし、Myco23S-F (position 1998-2018) 5'-TCTCGGCTATAGACTCGGTGA-3' (forward), Myco23S-R (position 2673-2692) 5'-TAAGAGGTGTCTCGCTTCG-3' (reverse), 増幅産物のダイレクトシーケンスにより変異の有無を確認した。変異の認められた菌を耐性菌と判定した。

3. 遺伝子型別

p1遺伝子のPCR-RFLP型別法で1型菌と2型菌およびこれらの亜型 (variant) に型別した²⁾。

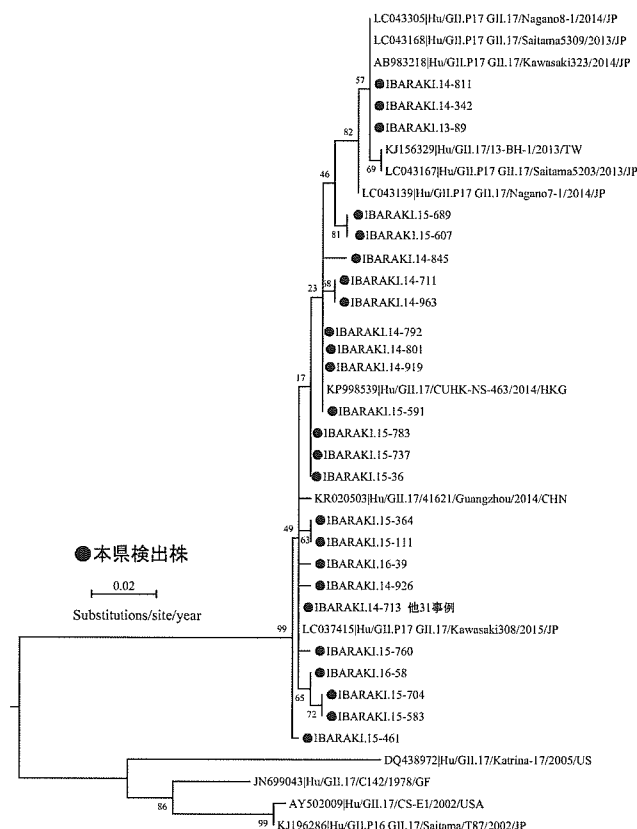


図3. NoV GII.17のキャプシド領域塩基配列(282bps)による分子系統樹(最尤法)

した。それ以降に検出された株は、Kawasaki323株と比較して、Hu/GII.P17 GII.17/Kawasaki308/2015/JP (Kawasaki308株)と塩基配列相同性の高い株が大半を占めた。また、本県で検出されたKawasaki308類似株のキャプシド領域の解析部位において、IBARAKI15-760株ではAla9Val, IBARAKI15-704株およびIBARAKI15-583株ではIle75Valのアミノ酸置換が認められた。本県において、GII.17 Kawasaki 2014は2014/15シーズンで検出数が急速に増加し、それ以降、GII.4に並ぶ主要流行株の一つとなった。GII.17 Kawasaki 2014は、今後も本県のみならず他都道府県において主要流行株として流行する可能性があり、全国の流行動向と合わせ、GII.17 Kawasaki 2014を含む主要流行株の推移を注視していくとともに、ゲノムデータの蓄積を継続する必要がある。

参考文献

- 1) Matsushima, *et al.*, Euro Surveill 20 (26): pii=21173, 2015
- 2) de Graaf M, *et al.*, Euro Surveill 20 (26): pii=21178, 2015
- 3) Parra GI, *et al.*, Emerg Infect Dis 21 (8): 1477-1479, 2015
- 4) 松島勇紀ら, IASR 36: 175-178, 2015

茨城県衛生研究所

梅澤昌弘 黒澤美穂 後藤慶子 土井育子
本谷 匠 永田紀子 小林雅枝

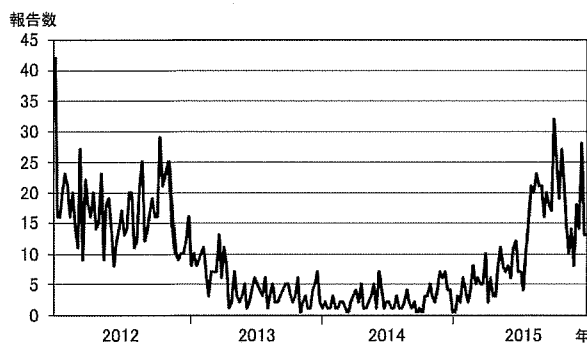


図. マイコプラズマ肺炎患者報告数 (大阪府感染症発生動向調査)

結果および考察

大阪府では2013～2014年はマイコプラズマ肺炎の非流行期であったが、2015年は8月頃より基幹定点当たりの報告数が増加し、2012年と同様の流行が認められた(図)。全調査期間における総計394検体の培養ならびに遺伝子検査の結果を表1に示す。全検体中陽性は184検体(46.7%)であり、非流行期の陽性率は低かったが、流行期の2015年は上昇した。また、培養検査による陽性検出率(97.3%)は遺伝子検査のそれ(95.7%)を若干上回った。

全分離株179株のMLs耐性検査ならびに遺伝子型別の結果を表2に示す。MLs耐性変異は81株(45.3%)に認められ、すべて23S rRNA遺伝子の2063番目の塩基のアデニンからグアニンへの変異であった。耐性率は2013年66.7%、2014年73.3%から2015年には41.8%に大幅に減少した。遺伝子型別結果では、全179株が1型84株(46.9%)、2型47株(26.3%)、2c型48株(26.8%)に型別された。MLs耐性率を型別にみると、1型91.7%、2型0%、2c型8.3%であり、1型は高頻度に耐性化しており、一方、2型では耐性はなく、2c型の耐性率も低頻度であった。さらに、1型が占める割合を経年のみると、2013年、2014年は分離株数は少ないが、それぞれ66.7%、73.3%であり、2015年には43.7%に減少した。この値は上記の各年の分離菌におけるMLs耐性率とほぼ一致している。わが国では2001年以降、1型の流行および同型のMLs耐性の増加がみられたが、

2015年は1型の減少、MLs感受性2型および2c型の増加がみられた。これまでのMLs耐性の増加傾向とは異なり、耐性菌は減少しているが、これは型別の結果から、それ以前に流行していたMLs耐性1型菌からMLs感受性2型または2c型へ流行菌がシフトしたことによる結果であることが判明した。

2015年に分離された全株についてその検体の由来を一次医療機関と二次医療機関に分けると、耐性率は一次医療機関では低く(12.8%)、二次医療機関では約4倍高かった(54.1%)。二次医療機関では、一次医療機関で治療が奏功しなかった患者が二次医療機関に転院、入院となるケースが多く、その原因にはMLs耐性菌が大きく関与していると考えられる。そのバイアスの結果として二次医療機関における耐性率が高くなっていることを考えると、実際の流行菌の耐性率は一次医療機関の耐性率に近いものと推測される。肺炎マイコプラズマは数年から10年程度で流行型が変化することが観察されており²⁾、その流行型の変化時には今後も今回のような耐性菌検出率の変動が起こる可能性がある。今後も継続的な流行型の調査、耐性菌のサーベイランスが必要と考えられる。

引用文献

- 1) 生方公子ら, IASR 32: 337-339, 2011
- 2) Kenri T, *et al.*, J Med Microbiol 57: 469-475, 2008

大阪府立公衆衛生研究所感染症部細菌課
水谷香代子 石鍋美智子 勝川千尋
あさいこどもクリニック 浅井定三郎
中野こども病院 園府寺 美 梶 勝史
愛染橋病院 塩見正司
岸和田徳洲会病院 櫛引千恵子
畑小児科 中 篤子
松下こどもクリニック 松下 享
ぐんぐんキッズクリニック 中野景司
武田小児科医院 武田義廣
愛和こどもクリニック 荒井和子
国際医療福祉大学 高橋和郎

表1. 小児マイコプラズマ感染症疑い検体の微生物学的検査結果

年	検体数	陽性検体	陽性率	陽性検体内訳			陰性検体
				PCR 陽性 培養陽性	PCR 陰性 培養陽性	PCR 陽性 培養陰性	
2013	21	6	28.6%	5	1	0	15
2014	92	16	17.4%	15	0	1	76
2015	281	162	57.7%	151	7	4	119
計	394	184	46.7%	171	8	5	210

表2. 肺炎マイコプラズマのp1遺伝子型とMLs耐性率の経年変化

年	検出 菌株数	耐性 菌株数(%)	p1遺伝子型					
			1		2		2c	
			検出 菌株数	耐性 菌株数(%)	検出 菌株数	耐性 菌株数(%)	検出 菌株数	耐性 菌株数(%)
2013	6	4 (66.7)	4	4 (100.0)	0	0	2	0
2014	15	11 (73.3)	11	11 (100.0)	0	0	4	0
2015	158	66 (41.8)	69	62 (90.0)	47	0	42	4 (9.5)
計	179	81 (45.3)	84	77 (91.7)	47	0	48	4 (8.3)

Trends in HIV/AIDS by prefecture in Japan.....	169	Rhino virus outbreak in a nursing home for the elderly in Toyama Prefecture, June-July 2016.....	179
Trends in HIV/AIDS in Tokyo.....	169	Human parechovirus detected from the serum of infants aged less than 2 months, May-June 2016.....	180
HIV/AIDS in Hiroshima City: epidemiologic trends, measures taken and challenges.....	171	Human parechovirus type 3 detected from 10 neonates and young infants, Kanto area, June-August 2016.....	181
Latent HIV infection under antiretroviral chemotherapy: non-life threatening clinical conditions of cerebral infarction and HIV infection.....	172	Molecular epidemiology of Norovirus GII.17 detected in Ibaraki Prefecture during the past 4 seasons (2012/13-2015/16).....	182
Recent developments in laboratory diagnosis of HIV infection.....	173	Decreased detection rate of macrolide-resistant <i>Mycoplasma pneumoniae</i> in Osaka Prefecture, October 2013-December 2015....	183
PLACE TOKYO's NPO activity on HIV/AIDS.....	174		
Computing and information sciences for logical drug design.....	176		
The 21st International AIDS Conference (AIDS 2016).....	177		

<THE TOPIC OF THIS MONTH> HIV/AIDS in Japan, 2015

HIV/AIDS surveillance in Japan started in 1984. It was conducted under the AIDS Prevention Law from 1989 to March 1999 and since April 1999, has been operating under the Infectious Diseases Control Law. Physicians who have made a diagnosis of HIV/AIDS are required to notify all such cases (see <http://www.nih.go.jp/niid/images/iasr/34/403/de4031.pdf> for the reporting criteria). The data used in this article were derived from the annual report of the National AIDS Surveillance Committee for the year 2015 (released by the Tuberculosis and Infectious Diseases Control Division, the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW), http://api-net.jfap.or.jp/status/2015/15nenpo/15nenpo_menu.html). HIV/AIDS cases are classified into two categories: as an "HIV case" if HIV infection was detected before clinical manifestation of AIDS, and as an "AIDS case" if the infection was detected after manifestation of AIDS symptoms*.

The cumulative number of reported HIV/AIDS cases (excluding coagulating agent-related cases) from 1985-2015 was 17,909 for HIV (15,567 males; 2,342 females) and 8,086 for AIDS (7,332 males; 754 females) (Fig. 1). According to the National Survey of Blood Coagulation Abnormality Cases (as of 31 May 2015), the cumulative number of the coagulating agent-related HIV infected cases was 1,439, including 706 deceased cases.

Globally, an estimated 36.7 million people are currently HIV-infected. Every year, an estimated 2.1 million acquire HIV infection and 1.2 million infected people are estimated to die from the infection (according to the UNAIDS Fact Sheet 2016, <http://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>).

Figure 1. Cumulative reported number of HIV cases and AIDS patients, 1985-2015, Japan

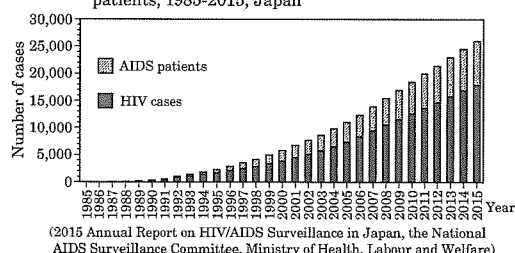


Figure 2. Annual reported number of new HIV cases and AIDS patients, 1985-2015, Japan

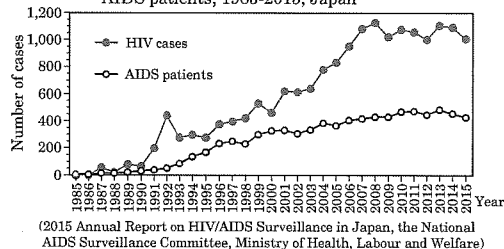


Figure 3. Reported number of new Japanese male HIV cases and AIDS patients, by mode of transmission, 1985-2015, Japan

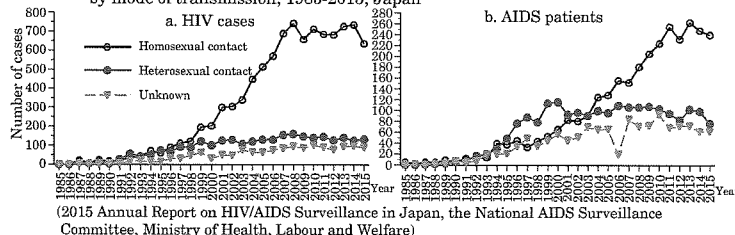
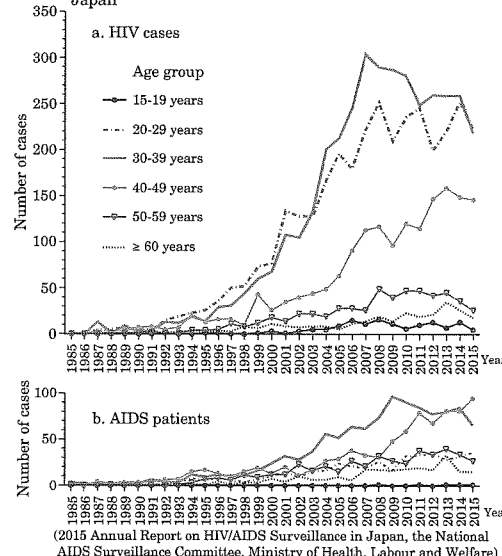


Figure 4. Reported number of new Japanese male HIV cases and AIDS patients due to homosexual contact, by age group, 1985-2015, Japan



*HIV surveillance in Japan counts a case as an "HIV case" if a case is laboratory diagnosed with HIV infection (but without manifestation of AIDS symptoms), and as an "AIDS case" if a case is laboratory diagnosed with HIV infection and manifests AIDS symptoms at the time of initial diagnosis and report. An HIV infected case once registered as an "HIV case" is not registered as an "AIDS case" even if he/she subsequently develops AIDS.

(THE TOPIC OF THIS MONTH-Continued)

Table 1. HIV cases and AIDS patients in Japan, by top 10 prefectures in 2015

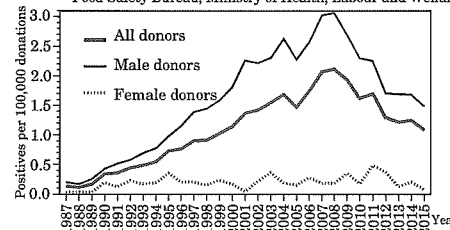
a. HIV cases			
Prefecture	Reported number*	Prefecture	per 100,000 population
1 Tokyo	364 (410)	1 Tokyo	2.718
2 Osaka	168 (156)	2 Osaka	1.901
3 Aichi	62 (67)	3 Okinawa	1.196
4 Kanagawa	54 (68)	4 Okayama	0.884
5 Hokkaido	35 (19)	5 Aichi	0.832
6 Chiba	32 (36)	6 Tokushima	0.785
7 Fukuoka	30 (46)	7 Nara	0.727
8 Saitama	22 (24)	8 Miyazaki	0.718
9 Shizuoka	21 (16)	9 Kagawa	0.714
9 Hyogo	21 (23)	10 Gifu	0.686

b. AIDS patients			
Prefecture	Reported number*	Prefecture	per 100,000 population
1 Tokyo	71 (96)	1 Kagawa	0.917
2 Osaka	53 (53)	2 Okinawa	0.704
3 Aichi	43 (32)	3 Kochi	0.678
4 Kanagawa	33 (29)	4 Miyazaki	0.628
5 Fukuoka	27 (24)	5 Osaka	0.600
6 Chiba	22 (21)	6 Aichi	0.577
7 Saitama	13 (23)	7 Fukuoka	0.530
8 Hokkaido	12 (9)	8 Tokyo	0.530
9 Gifu	10 (11)	9 Gifu	0.490
9 Hiroshima	10 (10)	10 Shiga	0.424
9 Okinawa	10 (12)		

*(): Reported number in 2014

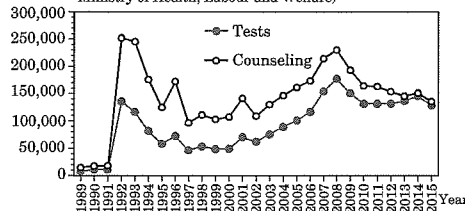
(2015 Annual Report on HIV/AIDS Surveillance in Japan, the National AIDS Surveillance Committee, Ministry of Health, Labour and Welfare)

Figure 5. HIV-antibody positive specimens (based on confirmatory test results) among blood donors in Japan, 1987-2015 (Blood and Blood Products Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare)



In 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014 and 2015, three of 67, one of 79, two of 82, two of 87, two of 92, two of 78, one of 87, six of 102, zero of 107, two of 102, one of 86, three of 89, one of 68, one of 63, zero of 62 and one of 53 donors, respectively, were positive only by the nucleic acid amplification test.

Figure 6. Number of HIV tests and counseling sessions at health centers*, 1989-2015, Japan (Specific Disease Control Division, Health Service Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare)



*includes other facilities managed by local government units

(MSM), including bisexual contacts, occupied 69% (691/1,006); among Japanese male HIV cases, MSM occupied 74% (637/860) (Fig. 3). Most of them were in their 20's to 40's (Fig. 4). Male HIV cases infected through heterosexual contacts occupied 15%, both for the total HIV cases (153/1,006) and for the Japanese HIV cases (133/860). Among Japanese female HIV cases, 92% (35/38) were infected through heterosexual contact. There was one maternal infection case each in 2013 and 2014. As for infection through intravenous drug injection, 1-5 cases have been reported every year since 2001 (one case in 2015), except in 2013 when there was none. Notification rate of HIV infections per 100,000 population have remained high in most age groups in recent years.

Suspected place of infection: Infections occurred mostly abroad until 1992 but more recently, the majority of infections have been in Japan. In 2015, 84% of all HIV cases (845/1,006) and 89% among those among Japanese nationality (797/898) acquired infection in Japan.

Place of notification based on physicians' report: Majority of HIV and AIDS cases were reported from the Kanto-Koshinetsu area, which includes Tokyo (HIV: 510 cases; AIDS: 158 cases), and the Kinki area (HIV: 218 cases; AIDS: 81 cases). Based on notifications of HIV or AIDS per 100,000 population by prefecture, some prefectures in the Chugoku-Shikoku area ranked in the top ten prefectures. (Table 1).

2. HIV-antibody-positivity rates among blood donors: In 2015, among 4,909,156 donated blood specimens, 53 were HIV positive (52 males; 1 female), which corresponds to 1.080 HIV positive specimens (male: 1.486; female: 0.071) per 100,000 blood donations (Fig. 5).

3. HIV antibody tests and consultation provided by local governments: The number of people receiving HIV tests at health centers and other facilities managed by local governments was 128,241 in 2015, which was slightly lower than that in 2014 (145,048) (Fig. 6). Among those tested, 463 were HIV positive in 2015 (490 cases in 2014), corresponding to 0.36% positivity (0.34% in 2014). While the HIV positivity rate among specimens tested in health centers was 0.28% (273/96,740), the positivity rate in facilities other than health centers was 0.60% (190/31,501), considerably higher than that in the health centers. The number of counselling sessions provided by the local governments was 135,282 in 2015, which was slightly lower than that in 2014 (150,993).

Conclusion: The number of HIV/AIDS cases reported in 2015 was 1,434 (1,546 in 2014), ranking as the 9th highest to date. About 30% of the HIV/AIDS cases in 2015 were detected after development of AIDS, suggesting that many HIV-infected persons were unaware of their own HIV infection. Recognizing the relatively high HIV incidence among people in their 20's and increasing number of AIDS cases among those aged 60 years or older, the central and local governments should establish a policy for early detection of HIV infection and develop effective methods for preventing further spread of HIV/AIDS while facilitating early HIV treatment. Effective preventive measures include making HIV testing and medical consultations more accessible in time and place for those such as MSM, adolescents and young adults, and commercial sex workers and their clients. It is important to note that implementing any measure requires consideration of human rights and coordination with appropriate partners, such as medical, non-governmental, and educational sectors.

The national HIV/AIDS control policy should include enhancement of the understanding of the HIV/AIDS trends in Japan, raising public awareness, and development of early diagnosis and early therapeutic interventions. The national policy should be such that it also contributes to global HIV/AIDS control. While effective in preventing progression to AIDS, anti-HIV chemotherapy necessitates life-long treatment as it does not cure the patient. In addition, life-long treatment is associated with occurrence of drug-resistant HIV variants and serious pathological conditions due to latent infection under antiretroviral therapy, such as neurocognitive dysfunction, osteoporosis, and cardiovascular disorder, which are new challenges for HIV/AIDS management.

The statistics in this report are based on 1) the data concerning patients and laboratory findings obtained by the National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases undertaken in compliance with the Law Concerning the Prevention of Infectious Diseases and Medical Care for Patients of Infections, and 2) other data covering various aspects of infectious diseases. The prefectural and municipal health centers and public health institutes (PHIs), the Department of Food Safety, the Ministry of Health, Labour and Welfare, and quarantine stations, have provided the above data.