

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) エイズ対策実用化研究事業
(英語) Research Program on HIV/AIDS

研究開発課題名： (日本語) ART 早期化と長期化に伴う日和見感染症への対処に関する研究
(英語) Study on appropriate management for opportunistic diseases in the long-term anti-retroviral treatment era.

研究開発担当者 (日本語) 国立国際医療研究センター、エイズ治療・研究開発センター、
病棟医長、照屋勝治

所属 役職 氏名： (英語) Katsuji Teruya, Chief Physician, AIDS Clinical Center, Center Hospital
of the National Center for Global Health and Medicine

実施期間： 平成 28年 4月 1日 ～ 平成 29年 3月 31日

分担研究 (日本語) エイズ関連日和見疾患の最適治療に関する研究
開発課題名： (英語) Study on optimal treatment of opportunistic HIV-related diseases.

研究開発担当者 (日本語) 国立国際医療研究センター、エイズ治療・研究開発センター、
病棟医長、照屋勝治

所属 役職 氏名： (英語) Katsuji Teruya, Chief Physician, AIDS Clinical Center, Center Hospital
of the National Center for Global Health and Medicine

分担研究 (日本語) HIV 感染症に伴う日和見合併症・悪性腫瘍の全国調査
開発課題名： (英語) Nationwide survey among HIV patients regarding the onset of
AIDS and malignant diseases.

研究開発分担者 (日本語) 大学院医歯薬学総合研究科 教授 泉川 公一

所属 役職 氏名： (英語) Nagasaki University Graduate School of Biomedical
Sciences

Professor Koichi IZUMIKAWA

分担研究： (日本語) HIV 感染者における潜在性結核感染症の早期発見および治療についての研究
開発課題名： (英語) Analysis for early detection and treatment of latent tuberculosis
among HIV-infected individuals

研究開発分担者 (日本語) 国立病院機構東京病院 呼吸器センター 部長 永井 英明

所属 役職 氏名： (英 語) Hideaki Nagai Director, Center for Respiratory Diseases,
National Hospital Organization Tokyo National Hospital

分 担 研 究 (日本語) 免疫再構築症候群 (IRIS) の基礎的・臨床的検討

開 発 課 題 名： (英 語) Experimental and clinical study on immune reconstitution inflammatory
syndrome (IRIS)

研究開発分担者 (日本語) 奈良県立医科大学健康管理センター 准教授 古西 満

所属 役職 氏名： (英 語) Center for Health Control, Nara Medical University Associate
Professor Mitsuru Konishi

分 担 研 究 (日本語) 軽微な感染症 (STD など) を端緒とする HIV 感染者の早期発見

開 発 課 題 名： (英 語) Early diagnosis of HIV positive patients because of opportunities
to the common infections like Sexually Transmitted Infections

研究開発分担者 (日本語) 独立行政法人国立病院機構九州医療センター免疫感染症科 高濱 宗一郎

所属 役職 氏名： (英 語) Department of Immunology and Infectious disease, Natioal Kyushu
Medical Center, Soichiro Takahama MD

分 担 研 究 (日本語) エイズ患者における日和見合併症の病理学的解析

開 発 課 題 名： (英 語) Pathological analysis of opportunistic complications in AIDS patients

補助事業担当者 (日本語) 国立感染症研究所感染病理部 室長 片野晴隆

所属 役職 氏名： (英 語) Harutaka Katano, Laboratory Chief, Department of Pathology, National
Institute of Infectious Diseases.

II. 成果の概要（総括研究報告）

(1) エイズ関連日和見疾患の最適治療に関する研究

Study on optimal treatment of opportunistic HIV-related diseases.

1) 眼梅毒の視力予後因子に関する検討

Study on visual prognostic factors of ocular syphilis

発症から治療までが 28 日以内に行われた場合には、全例で良好な視力予後が得られたが、28 日を超えると非可逆な視力障害を残す例が多く、視力予後は有意に悪かった。早期診断、早期治療が視力予後に最も重要な因子であると考えられた。

When the treatment was initiated within 28 days after the onset, good visual acuity prognosis was obtained in all cases, but irreversible visual impairment occurred in many cases who were treated more than 28 days after the onset. Early diagnosis and early treatment were considered to be the most important factors for visual prognosis.

2) 播種性 NTM 症の予後不良因子の検討

Investigation of poor prognostic factors for disseminated NTM disease

ART 時代でも血液培養陽性 ($p=0.022$), CD4 低値 ($p=0.034$) が有意な予後不良因子であった

Positive blood culture results ($p = 0.022$) and low CD4 cell count ($p = 0.034$) were also significant prognostic factors even in the ART era.

3) PCP におけるペンタミジン 3mg/kg/day の治療効果の検討

Investigation of clinical efficacy of reduced-dose of pentamidine 3 mg / kg / day in PCP
108 例の治療例から 3 例の 3 ヶ月死亡があったが死因はすべて PCP ではなく治療失敗例はなかった。
標準量より減量したペンタミジン 3mg/kg/day の治療は副作用が少なく、標準量と比較して忍容性も良好であった。

There were 3 deaths within 3 months among 108 cases of reduced dose of pentamidine treatment, but the cause of death of all the cases were not PCP and there were no treatment failures. Treatment with pentamidine 3 mg / kg / day, which was reduced from the standard dosing, had fewer side effects and was well tolerated as compared to the standard dosing.

4) HIV 合併結核の有害事象に関する検討

Study on drug adverse events in the treatment of tuberculosis patients with HIV infection.

94 例の検討で薬剤の変更/中止を要する副作用発生率は 51%と高かった。56%の症例が結核治療開始 12 週以後に ART が導入されたが死亡はなかった。

The incidence of side effects requiring drug change / withdrawal in 94 cases was as high as 51%. In 56% of patients, ART was introduced after 12 weeks of the start of tuberculosis treatment, but no death occurred.

5) HIV 感染症合併ニューモシスチス肺炎の診断における (1→3)- β -D-グルカンの有用性に関する研究

Study on the utility of (1 → 3) - β -D-glucan in diagnosis of pneumocystis pneumonia in HIV infected patients,

「Fungitell® assay」(以下 FL)と日本で使用されている「ファンギテック®G テスト MK II (以下 FC)を用いて検討した。FL と FC の相関係数は 0.98 であった。感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率 (%、FL/FC) は各 100 / 100、93 / 87、68 / 55、100 / 100 であった。ROC 曲線の AUC (FL/FC) は 0.99 / 0.99、感度と特異度が最も優れるカットオフ値 (pg/mL、FL/FC) は 118 / 45 であった。

We investigated the utility of "Fungitell® assay" (FL) and "FANGITEC® G test MK II (FC)"

used in Japan in the diagnosis of pneumocystis pneumonia. The correlation coefficient between FL and FC was 0.98 Sensitivity, specificity, Positive predictive value, and negative predictive value (% FL / FC) were 100/100, 93/87, 68/55 and 100 / 100, respectively. The AUC (FL / FC) of the ROC curve was 0.99 / 0.99, the cut-off value (pg / mL, FL / FC) with the best sensitivity and specificity was 118/45.

(2) HIV 感染症に伴う日和見合併症・悪性腫瘍の全国調査

Nationwide survey among HIV patients regarding the onset of AIDS and malignant diseases.

本年度は2015年の症例について全国アンケート調査を行った。アンケート回収率は36.7%であった。症例数は358例、総エピソード数は481回であり、2012年から減少傾向が続いている。全体の死亡率は徐々に低下しており、2013年より3年連続で6.0%台であった。初発疾患としてのニューモシスチス肺炎が最多であった。ART導入時期と転帰との関係では、ニューモシスチス肺炎およびサイトメガロウイルス感染症において日和見合併症診断後、同時～14日以内にARTを導入した群で死亡する例が有意に多かった。さらに、非指標悪性腫瘍についても2015年の発生数を調査した。悪性腫瘍はコントロール良好のHIV患者でCD4数が高値の症例でも発生していた。非指標悪性腫瘍の発生件数は2013年が37件、2014年が46件、2015年が47件と増加傾向を認めた。疾患頻度は肺癌、胃癌、肝臓癌、大腸癌、肛門部腫瘍、白血病の順となった。

We posted a questionnaire to HIV core hospitals throughout Japan and the response rate was 36.7% this year. The total number of cases and episodes with AIDS-defining illnesses were 358 and 481, respectively and it has been gradually decreased since 2012. The mortality rates gradually have been decreased among patients who develop AIDS-defining illnesses and fluctuate between 6% and 7% since 2013. *Pneumocystis* pneumonia was the most common disease among AIDS defining illnesses. The relationship between the time of ART introduction and outcome in all AIDS-defining illnesses was analyzed. The mortalities of *Pneumocystis* pneumonia and cytomegalovirus infection were significantly higher in the group of cases where ART was introduced within 14 days compared that introduced over 15 days after diagnosis of AIDS-defining illnesses.

Occurrence of malignant diseases, not AIDS defining illnesses was also analyzed. Malignant diseases can occur even in well controlled HIV patients with high CD4 cell count. The number of malignant diseases has been gradually increased and they were 37 in 2013, 46 in 2014 and 47 in 2015. The most frequent malignant tumor was lung cancer followed by gastric cancer, hepatic cancer, bowel cancer, anal cancer and leukemia.

(3) HIV 感染者における潜在性結核感染症の早期発見および治療についての研究

Analysis for early detection and treatment of latent tuberculosis among HIV-infected individuals

これまでに、QFT-3G 残血漿を用いて活動性結核および潜在性結核患者を鑑別できる可能性があることを示した。また、HIV 合併結核患者においては、QFT-3G 残血漿中のサイトカイン値が低値であることを示した。

そこで、今年度は HIV 合併結核患者の、結核治療後における QFT-3G 残血漿中サイトカイン値の推移

を明らかにすることを目的として、本研究を行った。当院に保管されている HIV 合併結核患者 8 症例の 3～7 時点における QFT-3G 残血漿を用いて基礎研究を行い、HIV 合併結核患者の QFT 残血漿中サイトカインの中でも、経時的に変化しないもの、低下するもの、増加するものが存在し、反応が異なることが明らかになった。

(英文) We have shown that the cytokines in QFT supernatants may be useful for distinguishing active tuberculosis from latent tuberculosis (LTBI) among non-HIV individuals. We have also shown that the cytokines in QFT supernatants are mostly lower among tuberculosis with HIV compared to non-HIV tuberculosis. In this study, we aimed to elucidate the fluctuations of the cytokines in QFT supernatants among tuberculosis with HIV. We had QFT supernatants from 8 patients collected at 3 to 7 different time points. Levels of the cytokines fluctuated differently among 27 cytokines; i.e., some of them elevated, some decreased, some stayed the same. We conclude cytokine levels in QFT supernatants after diagnosis of active tuberculosis fluctuated variably among with HIV-infected individuals.

(4) 免疫再構築症候群 (IRIS) の基礎的・臨床的検討

Experimental and clinical study on immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS)

【臨床的検討】

免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome : IRIS) で発症する疾患の多くは日和見感染症である。しかしこれまで 2 回実施した IRIS 発症率調査では、発症した疾患の約 2% が自己免疫疾患 (autoimmune diseases : AD) である。そこで、AD-IRIS の実態を把握するためにエイズ診療拠点病院 31 施設に調査票を送付した。

27 施設 (87.1%) から回答があった。AD-IRIS の症例経験がある施設は 15 施設 (55.6%) であった。AD の疾患は橋本病、Graves 病、免疫性血小板減少症が多かった。AD-IRIS は 13 疾患が経験されており、AD-IRIS の種類は多彩であった。

【基礎的検討】

MAC (*Mycobacterium avium* complex) -IRIS マウスモデルでは、通常の MAC 感染と比較して、活性化 CD8 T 細胞が増加して病態が著しく悪化することから、CD8 T 細胞の病態への寄与を検討した。抗 CD8 抗体投与によって CD8 陽性細胞を除去することで肺の炎症は顕著に軽減した。このことから、CD8 T 細胞の異常活性化が MAC-IRIS における過剰な炎症を引き起こすことが示唆された。

【Clinical Study】

Opportunistic infectious diseases are mainly diagnosed as immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS). About 2% of patients with IRIS developed autoimmune diseases (AD) in the studies that we had twice performed on the incidence of IRIS. Therefore, we posted a questionnaire to 31 HIV core hospitals to investigate the AD-IRIS.

The response rate was 87.1% (27/ 31). The cases with AD-IRIS were experienced in 15 hospitals (55.6%). Hashimoto's thyroiditis, Graves' disease and immune thrombocytopenia were common AD-IRIS. However, the diseases of AD-IRIS were various because 13 diseases were reported as AD-IRIS in this investigation.

【Experimental Study】

MAC (*Mycobacterium avium* complex) infected IRIS mice model showed severe lung inflammation with significant increase of activated CD8⁺ T cells. Depletion of CD8⁺ T cells by administration of anti-CD8 mAb in IRIS mice attenuated lung inflammation, suggesting that

excessive activation of CD8⁺ T cells is crucial for pathogenesis in IRIS.

(5) 軽微な感染症 (STD など) を端緒とする HIV 感染者の早期発見

Early diagnosis of HIV positive patients because of opportunities to the common infections like Sexually Transmitted Infections

①新規 HIV 感染者の感染判明契機の解析

当院における新規 HIV 感染者のうち、感染判明契機としての STD を過去 5 年間調査した。受診契機としては、自発検査、AIDs 発症および STD の順番であった。AIDs 発症例も増加傾向であるが、近年献血で判明する例も一定して認められていた。また HIV 感染症において梅毒合併と B 型肝炎合併例は相関関係が認められた。輸血後の感染症スクリーニング検査を契機に判明した例もあり、今後 HIV 感染症の判明が増加する可能性が示唆された。

②HIV 感染患者におけるクリオグロブリン血症の検討

クリオグロブリン合併例の多い HIV 感染者において EBV 再活性化との関連性の検討を行った。HIV 感染患者の 25% にクリオグロブリン血症を認めた。HIV 感染患者に認められるクリオグロブリン血症は合併している HCV 感染より EBV の再活性化の関与が大きいことが考えられた。HIV 感染患者に認められるクリオグロブリン血症では血清リウマトイド因子や IgM 高値など B cell 系の異常と関連する傾向が示唆された。HIV 感染患者に認められるクリオグロブリン血症では血管炎などを疑わせる症状、所見は認められなかったが、非特異的な皮疹やアレルギーなどの症状が多い傾向にありことが判明した。

① Analysis of opportunity for diagnosis of new HIV-infected patients

Of the new HIV-infected patients in our hospital, we have surveyed STD as an opportunity to diagnosis new HIV-infection into the past five years. On the opportunity to undergo an examination of HIV itself, it was the order of Voluntary inspection, AIDs state and STD. In recent years a case which was found by blood donation was also recognized consistently. In HIV-infected individuals, there was a correlation between syphilis and hepatitis B. Some cases were found by the screening test of infectious diseases after transfusion, suggesting the possibility that the number of HIV- infected individuals will increase in the future

② The relation between Cryoglobulinemia EBV reactivation in HIV-infected patients

We examined the relevance to EBV reactivation in HIV - infected people with cryoglobulinemia. Cryoglobulinemia was observed in 25% of HIV-infected patients. It seems that cryoglobulinemia observed in HIV infected patients is more involved in the reactivation of EBV than in HCV infection which is associated. In cryoglobulinemia with HIV-infection, there was a tendency to be associated with abnormal B cell system such as serum rheumatoid factor and high titier of IgM. In cryoglobulinemia observed in HIV-infected patients, no symptoms or findings suspected of vasculitis or the like were observed, but it turned out that symptoms such as nonspecific rashes and allergies tended to be large.

(6) エイズ患者における日和見合併症の病理学的解析

Pathological analysis of opportunistic complications in AIDS patients

エイズ剖検例の病理標本に対し、前年度に開発した病原微生物遺伝子の網羅的検索を行い、ウイルス、細菌、真菌の種類と量を検索した。これにより死亡前の免疫能の違いによる病原微生物の違いが

明らかになることが期待される。エイズ日和見感染症としては生命予後および機能予後の極めて悪いPMLに関して、JCVのmicroRNA(miRNA)を標的とした新規診断法の確立と、miRNAの機能解析を行った。

Quantitative real-time PCR system was developed for detecting multiple microbial genomes, including virus, bacteria and fungus. Pathological samples from autopsy cases of AIDS were examined to reveal the alteration of microbial components in AIDS patients before death. Sensitive detection method for JC virus-encoded miRNA was developed. The function of the miRNA was also investigated using recombinant JCV in vitro.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧(国内誌 件、国際誌 件)

1. Kobayashi T, Nishijima T, Teruya K, Aoki T, Kikuchi Y, Oka S, Gatanaga H, High Mortality of Disseminated Non-Tuberculous Mycobacterial Infection in HIV-Infected Patients in the Antiretroviral Therapy Era. PLoS One. 17;11(3):e0151682, 2016.
2. Tsuboi M, Nishijima T, Yashiro S, Teruya K, Kikuchi Y, Katai N, Oka S, Gatanaga H. Prognosis of ocular syphilis in patients infected with HIV in the antiretroviral therapy era. Sex Transm Infect. 92(8):605-610, 2016.
3. Oshima K, Nakamura S, Iwanaga N, Takemoto K, Miyazaki T, Yanagihara K, Miyazaki Y, Mukae H, Kohno S, Izumikawa K. Efficacy of high-dose Meropenem (six grams per day) in treatment of experimental murine pneumonia induced by meropenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother. 61(1), e02056-16, 2016
4. Kohno S, Tamura K, Niki Y, Izumikawa K, Oka S, Ogawa K, Kadota J, Kamei K, Kanda Y, Kiuchi T, Shibuya K, Takakura S, Takata T, Takesue Y, Teruya K, Tokimatsu I, Fukuda T, Maesaki S, Makimura K, Mikamo H, Mitsutake K, Miyazaki Y, Mori M, Yasuoka A, Yano K, Yamanaka N, Yoshida M. Executive summary of Japanese domestic guidelines for management of deep-seated mycosis 2014. Med Mycol J. 57(4):E117-E163, 2016
5. Hanada M, Sakamoto N, Ishimatsu Y, Kakugawa T, Obase Y, Kozu R, Senju H, Izumikawa K, Mukae H, Kohno S: Effect of long-term treatment with corticosteroids on skeletal muscle strength, functional exercise capacity and health status in patients with interstitial lung disease. Respirology 21(6): 1088-1093, 2016
6. Ashizawa N, Nakamura S, Ide S, Tashiro M, Takazono T, Imamura Y, Miyazaki T, Izumikawa K, Yamamoto Y, Yanagihara K, Miyazaki Y, Kohno S: Successful treatment of aspergillus empyema using open window thoracostomy salvage treatment and the local administration of an antifungal agent. Intern Med 55(15): 2093-2099, 2016
7. Harada T, Ishimatsu Y, Hara A, Morita T, Nakashima S, Kakugawa T, Sakamoto N, Kosai Y, Izumikawa K, Yanagihara K, Mukae H, Kohno S: Premedication with clarithromycin is effective against secondary bacterial pneumonia during influenza virus infection in a pulmonary emphysema mouse model. J Pharmacol Exp Ther 358(3): 457-463, 2016
8. Mizoguchi K, Nakamura Y, Sano K, Sato S, Ikegami Y, Motoshima K, Takemoto S, Ogawara D, Senju H, Sugasaki N, Ikeda T, Yamaguchi H, Nakatomi K, Fukuda M, Izumikawa K, Mukae H: Pharmacokinetic parameters of gefitinib predict efficacy and toxicity in patients

- with advanced non-small cell lung cancer harboring EGFR mutations. *Cancer Chemother Pharmacol* 72(2): 377-382, 2016
9. Tashiro M, Fushimi K, Takazono T, Kurihara S, Miyazaki T, Tsukamoto M, Yanagihara K, Mukae H, Tashiro T, Kohno S, Izumikawa K: A mortality prediction rule for non-elderly patients with community-acquired pneumonia. *BMC Pulm Med* 16(1): 39-39, 2016
 10. Kurihara S, Satoh A, Yu F, Hayasaka D, Shimojima M, Tashiro M, Saijo T, Takazono T, Imamura Y, Miyazaki T, Tsukamoto M, Yanagihara K, Mukae H, Saijo M, Morita K, Kohno S, Izumikawa K: The world first two cases of severe fever with thrombocytopenia. syndrome: An epidemiological study in Nagasaki, Japan. *J Infect Chemother* 22(7): 461-465, 2016
 11. Nakamura S, Iwanaga N, Seki M, Fukudome K, Oshima K, Miyazaki T, Izumikawa K, Yanagihara K, Miyazaki Y, Mukae H, Kohno S: Toll-like receptor 4 agonistic antibody promotes host defence against chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in mice. *Infect Immun* 84(7): 1986-1993, 2016
 12. Nishikawa H, Miyazaki T, Nakayama H, Minematsu A, Yamaguchi S, Yamashita K, Takazono T, Shimamura S, Nakamura S, Izumikawa K, Yanagihara K, Kohno S, Mukae H: Roles of vacuolar H⁺-ATPase in the oxidative stress response of *Candida glabrata*. *FEMS Yeast Res* 16(5): fow054, 2016
 13. Hirayama T, Takazono T, Horai Y, Tashiro M, Saijo T, Kosai K, Morinaga Y, Kurihara S, Nakamura S, Imamura Y, Miyazaki T, Tsukamoto M, Izumikawa K, Yanagihara K, Kawakami A, Kohno S: Pulmonary nocardiosis caused by *Nocardia concava* with a literature review. *Intern Med* 55(9): 1213-1217, 2016
 14. Kaku N, Morinaga Y, Takeda K, Kosai K, Uno N, Hasegawa H, Miyazaki T, Izumikawa K, Mukae H, Yanagihara K: Antimicrobial and immunomodulatory effects of tedizolid against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a murine model of hematogenous pulmonary infection. *Int J Med Microbiol* 306(6): 421-428, 2016
 15. Takazono T, Sawai T, Tashiro M, Saijo T, Yamamoto K, Imamura Y, Miyazaki T, Suyama N, Izumikawa K, Kakeya H, Yanagihara K, Mukae H, Kohno S: Relapsed pulmonary cryptococcosis during tumor necrosis factor α inhibitor treatment. *Intern Med* 55(19): 2877-2880, 2016
 16. Yoshida M, Takazono T, Tashiro M, Saijo T, Morinaga Y, Yamamoto K, Nakamura S, Imamura Y, Miyazaki T, Sawai T, Nishino T, Izumikawa K, Yanagihara K, Mukae H, Kohno S: Recurrent *Streptococcus agalactiae* toxic shock syndrome triggered by a tumor necrosis factor- α inhibitor. *Intern Med* 55(21): 3211-3214, 2016
 17. Abe S, Obata Y, Oka S, Koji T, Nishino T, Izumikawa K: Chondroitin sulfate prevents peritoneal fibrosis in mice by suppressing NF- κ B activation. *Med Mol Morphol* 49(3): 144-53, 2016
 18. Ogawa Y, Sato M, Tashiro M, Miyazaki M, Nagata K, Takahashi N, Kasahara K, Izumikawa K, Yano H, Mikasa K: Rapid development of a mycotic aneurysm of the intracranial artery secondary to *Scedosporium apiospermum* sinusitis. *Med Mycol Case Rep* 14: 30-32, 2016
 19. Takeda K, Imamura Y, Takazono T, Yoshida M, Ide S, Hirano K, Tashiro M, Saijo T, Kosai K, Morinaga Y, Nakamura S, Kurihara S, Tsukamoto M, Miyazaki T, Tashiro T, Kohno S, Yanagihara K, Izumikawa K. The risk factors for developing of chronic pulmonary

- aspergillosis in nontuberculous mycobacteria patients and clinical characteristics and outcomes in chronic pulmonary aspergillosis patients co-infected with nontuberculous mycobacteria. *Med Mycol.* 54(2): 120-7, 2016
20. Izumikawa K. Clinical features of severe or fatal *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Front Microbiol.* 7:800, 2016
 21. Izumikawa K. Recent advances in chronic pulmonary aspergillosis. *Respir Investig.* 54(2):85-91, 2016 宇野健司、古西 満、治田匡平、青井博志、谷口美苗、笠原 敬、中村 (内山) ふくみ、小川 拓、山田 豊、今井雄一郎、梶田明裕、今北菜津子、米川真輔、平田一記、三笠桂一. 抗 HIV 治療中の HIV 感染者における甲状腺機能異常. *日本エイズ学会誌.* 2016, 18, 51-7.
 22. Suzukawa M, Akashi S, Nagai H, Nagase H, Nakamura H, Matsui H, Hebisawa A, Ohta K. Combined Analysis of IFN- γ , IL-2, IL-5, IL-10, IL-1RA and MCP-1 in QFT Supernatant Is Useful for Distinguishing Active Tuberculosis from Latent Infection. *PLoS One.* 2016 Apr 1;11(4):e0152483.
 23. Yi L, Sasaki Y, Nagai H, Ishikawa S, Takamori M, Sakashita K, Saito T, Fukushima K, Igarashi Y, Aono A, Chikamatsu K, Yamada H, Takaki A, Mori T, Mitarai S. Evaluation of QuantiFERON-TB Gold Plus for Detection of Mycobacterium tuberculosis infection in Japan. *Sci Rep.* 2016 Jul 29;6:30617
 24. Tamura A, Hebisawa A, Kusaka K, Hirose T, Suzuki J, Yamane A, Nagai H, Fukami T, Ohta K, Takahashi F. Relationship Between Lung Cancer and Mycobacterium Avium Complex Isolated Using Bronchoscopy. *Open Respir Med J.* 2016 May 12;10:20-8.
 25. Takeda K, Ohshima N, Nagai H, Sato R, Ando T, Kusaka K, Kawashima M, Masuda K, Matsui H, Aono A, Chikamatsu K, Mitarai S, Ohta K. Six Cases of Pulmonary Mycobacterium shinjukuense Infection at a Single Hospital. *Intern Med* 2016;55:787-91.
 26. Tsuyuguchi K, Nagai H, Ogawa K, Matsumoto T, Morimoto K, Takaki A, Mitarai S. Performance evaluation of Xpert MTB/RIF in a moderate tuberculosis incidence compared with TaqMan MTB and TRCRapid M. TB. *J Infect Chemother* 2017;23:101-106.
 27. 石田 雅嗣, 永井 英明, 島田 昌裕, 川島 正裕, 鈴木 純子, 松井 弘稔, 山根 章, 田村 厚久, 赤川 志のぶ, 大田 健. 結核患者におけるレボフロキサシン経静脈的投与の有用性についての後方視的検討. *結核* 2016;91:537-540.
 28. 齋藤 美奈子, 大島 信治, 永井 英明, 武田 啓太, 渡邊 直昭, 井上 恵理, 佐藤 亮太, 赤司 俊介, 島田 昌裕, 川島 正裕, 鈴木 純子, 山根 章, 太田和 秀一, 大田 健. 65歳未満の成人肺炎球菌性肺炎の臨床的特徴と予後に関する後ろ向き研究. *感染症学雑誌* 2016;90: 639-644.
 29. 宮川 英恵, 永井 英明, 赤川 志のぶ, 益田 公彦, 田村 厚久, 大田 健. プラジカンテル治療後も空洞拡大を認めたウェステルマン肺吸虫症の1例. *日本呼吸器学会雑誌* 2016;5:356-360. 古西 満, 宇野健司、治田匡平、青井博志、谷口美苗、笠原 敬、三笠桂一. HIV 感染者を対象とした定量的超音波骨量定量による評価と影響因子. *日本エイズ学会誌.* 2016, 18, 67-71.
 30. 治田匡平, 青井博志, 赤澤紫乃, 古西 満, 宇野健司, 笠原 敬, 三笠桂一, 梶井節子. Tenofovir/emtricitabine/elvitegravir/cobicistat (STB)による横紋筋融解症が疑われた1例. *日本エイズ学会誌.* 2016, 18, 58-62.
 31. Taku Ogawa, Fukumi Uchiyama-Nakamura, Aiko Sugata-Tsubaki, Yutaka Yamada, Kenji Uno, Kei Kasahara, Koichi Maeda, Mitsuru Konishi, Keiichi Mikasa. Antibody response to live

- attenuated vaccines in adults in Japan. *Open Med.* 2016, 11, 482-8.
32. Sadanori Okada, Mitsuru Konishi, Hitoshi Ishii. Pioglitazone therapy for HIV/HAART-associated lipodystrophy syndrome could increase subcutaneous fat mass in non-lipoatrophic but not in lipoatrophic regions. *MBJ Case Rep*, 2016, doi: 1136/bcr-2015-213637.
 33. Minami R, Takahama S, Kaku Y, Yamamoto M. Addition of maraviroc to antiretroviral therapy decreased interferon- γ mRNA in the CD4+ T cells of patients with suboptimal CD4+ T-cell recovery. *J Infect Chemother.* 2016 Oct 8. pii: S1341-321X(16)30181-7.
 34. 阪木 淳子, 辻 麻理子, 首藤美奈子, 山地 由恵, 犬丸 真司, 郭 悠, 高濱宗一郎, 南留美, 山本 政弘
 【困難事例とカウンセリング】 内服困難事例へのチーム支援におけるカウンセラーの役割
 日本エイズ学会誌(1344-9478)18巻2号 Page120-124 2016/05
 35. Takahashi K, Sekizuka T, Fukumoto H, Nakamichi K, Suzuki T, Sato Y, Hasegawa H, Kuroda M, Katano H: *Deep-Sequence Identification and Role in Virus Replication of a JC Virus Quasispecies in Patients with Progressive Multifocal Leukoencephalopathy.* *J Virol* 2017. 91:e01335-01316.
 36. Sakamoto K, Sekizuka T, Uehara T, Hishima T, Mine S, Fukumoto H, Sato Y, Hasegawa H, Kuroda M, Katano H: *Next-generation sequencing of miRNAs in clinical samples of Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphomas.* *Cancer Med* 2017. 6:605-618.
 37. Osawa M, Mine S, Ota S, Kato K, Sekizuka T, Kuroda M, Kataoka M, Fukumoto H, Sato Y, Kanno T, Hasegawa H, Ueda K, Fukayama M, Maeda T, Kanoh S, Kawana A, Fujikura Y, Katano H: *Establishing and characterizing a new primary effusion lymphoma cell line harboring Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus.* *Infect Agent Cancer* 2016. 11:37.
 38. Hoshina S, Sekizuka T, Kataoka M, Hasegawa H, Hamada H, Kuroda M, Katano H: *Profile of Exosomal and Intracellular microRNA in Gamma-Herpesvirus-Infected Lymphoma Cell Lines.* *PLoS One* 2016. 11:e0162574.
 39. Fukumoto H, Hishima T, Hasegawa H, Saeki H, Kuroda M, Katano H: *Evaluation of Vero-cell-derived simian endogenous retrovirus infection in humans by detection of viral genome in clinicopathological samples and commercialized vaccines and by serology of Japanese general population.* *Vaccine* 2016. 34:2700-2706.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

抗菌薬の適正使用について考える～感染症を適切に治療しかつ耐性菌の出現を阻止するには～

1. 抗菌薬の適正使用について考える～感染症を適切に治療しかつ耐性菌の出現を阻止するには～、口頭、照屋勝治、第56回臨床呼吸機能講習会ランチオンセミナー。2016年8月、岡山、国内
2. HIV感染者のAgingと長期合併症の問題、口頭、照屋勝治、第65回日本感染症学会東日本地方会学術集会、第63回日本化学療法学会東日本支部総会、合同学会、ランチオンセミナー。2016年10月、新潟、国内
3. エンブリオロジストが知っておくべき感染対策、口頭、照屋勝治、第22回臨床エンブリオロジスト学会、教育講演。2017年1月、東京 国内。

4. 抗菌薬の適正使用について考える～感染症を適切に治療し、かつ耐性菌の出現を阻止するには～、照屋勝治、第 32 回日本環境感染学会総会・学術集会ランチョンセミナー10、2017年2月、兵庫国内
5. ART 早期化と長期化に伴う日和見感染症への対処に関する研究、口頭、大島一浩、田代将人、田中章貴、塚本美鈴、安岡彰、照屋勝治、泉川公一、HIV 感染症に伴う日和見合併症の全国実態調査、第 91 回日本感染症学会総会・学術講演会、2017/4/7、東京 国内
6. カルバペネム耐性腸内細菌の危機管理、CRE のアウトブレイク対応、口頭、泉川公一、第 59 回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第 86 回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第 64 回日本化学療法学会西日本支部総会共同開催、2016/11/24、国内
7. 熊本地震災害時の感染症と感染対策 被災地における感染症アウトブレイクに対する対応の実際 ～DICT 制度の必要性～ 口頭、泉川公一、第 59 回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第 86 回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第 64 回日本化学療法学会西日本支部総会共同開催、2016/11/24、国内
8. Chronic pulmonary aspergillosis and azole resistance、口頭、泉川公一、6th Asia Pacific Society of Medical Mycology、2016/10/26、国外
9. 薬剤耐性時代における呼吸器真菌症、口頭、泉川公一、第 77 回日本呼吸器学会・日本結核病学会・日本サルコイドーシス／肉芽腫性疾患学会 九州支部 夏季学術講演会、2016/7/23、国内
10. 長崎大学病院におけるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌によるアウトブレイクと散発例への対応、口頭、泉川公一、第 64 回日本化学療法学会総会 2016/6/10、国内
11. ガイドライン up to date -深在性真菌症の診断・治療 GL2014 発刊から 2 年たった今- 呼吸器内科の立場から、口頭、泉川公一、第 22 回 真菌症フォーラム、2016/5/21、国内
12. グローバル時代の感染症とその対策 ～長崎大学病院における自験例と取り組み～、口頭、泉川公一、第 15 回日本旅行医学会大会、2016/4/16、国内
13. Chronic Cavitory Pulmonary Aspergillosis、口頭、泉川公一、26th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases、2016/4/9、国外
14. 特殊病態と抗酸菌治療 (AIDS、肝腎機能障害)、口頭、永井英明、第 91 回日本結核病学会総会、2016/5. 26、国内.
15. 結核の院内感染対策のポイント、口頭、永井英明、第 91 回日本結核病学会総会、2016/5. 26、国内.
16. 肺炎予防戦略を再考するー肺炎球菌ワクチンについての考え方ー、口頭、永井英明、第 64 回日本化学療法学会総会、2016/6/10.
17. IGRA の適正な解釈と活用について、口頭、永井英明、第 28 回日本臨床微生物学会総会・学術集会、国内.
18. 肺炎球菌感染症をめぐる最近の動向と課題「予防ー成人における肺炎球菌ワクチンー」、口頭、永井英明、第 65 回日本感染症学会東日本地方会総会学術集会 第 63 回日本化学療法学会東日本支部総会 合同学会、2016/10/27、国内.
19. 難治性または耐性結核の治療「多剤耐性結核の治療の現状」、口頭、永井英明、第 92 回結核病学会総会、2017/3/23、国内. カルバペネム耐性腸内細菌科細菌によるアウトブレイク対応の実際、口頭、泉川公一、第 31 回日本環境感染学会、2016/2/19、国内非専門病院における結核院内感染対策のチェックポイント. 口頭、古西 満、第 31 回日本環境感染学会総会 (ランチョンセミナー)、2016. 2. 20、国内.
20. HIV 感染者における骨代謝と酸化ストレスに関する検討. 口頭、古西 満、宇野健司、平田一記、

- 平位暢康, 小川吉彦, 今井雄一郎, 小川 拓, 米川真輔, 中村 (内山) ふくみ, 笠原 敬, 三笠桂一, 第 90 回日本感染症学会総会, 2016. 4. 15~16, 国内.
21. *Mycobacterium avium complex* 感染症による免疫再構築症候群の臨床的・基礎的研究. 口頭, 古西 満, 宇野健司, 北島正大, 伊藤利洋, 平位暢康, 小川吉彦, 今井雄一郎, 小川 拓, 米川真輔, 笠原 敬, 三笠桂一, 第 29 回近畿エイズ研究会, 2016. 6. 4, 国内.
 22. HIV 感染者における内臓脂肪面積測定 of 臨床的意義. 口頭, 古西 満, 宇野健司, 治田匡平, 青井博志, 赤澤紫乃, 谷口美苗, 吉井誠也, 吉原真吾, 藤倉裕之, 平位暢康, 今井雄一郎, 小川吉彦, 小川 拓, 米川真輔, 笠原 敬, 三笠桂一, 第 30 回日本エイズ学会総会, 2016. 11. 24~11. 26, 国内.
 23. 免疫再構築症候群の発症率に関する調査. 口頭, 古西 満, 伊藤利洋, 照屋勝治, 宇野健司, 小川吉彦, 小川 拓, 笠原 敬, 三笠桂一, 第 30 回日本エイズ学会総会, 2016. 11. 24~11. 26, 国内.
 24. Establishment of immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) model and critical role of CD8⁺ T cells in *Mycobacterium avium complex* infection. 口頭, Masahiro Kitabatake, Mitsuru Konishi, Yoko Matsumura, Noriko Ouji-Sageshima, Natsuko Imakita, Toshihiro Ito, 第 45 日本免疫学会学術集会, 2016. 12. 5~7, 国内.
 25. Rumi Minami, Soichiro Takahama, Yasunori Koga², Masahiro Yamamoto
Mitochondrial D-loop SNPs associated with age-related comorbidities in HIV patients.
the 2017 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) February 14, 2017 Seattle, Washington, USA
 26. HIV 感染者の骨粗鬆症に対する治療導入後の経過、高濱宗一郎、古賀 康雅、南 留美、山地 由恵、犬丸 真司、長與由紀子、城崎 真弓、山本 政弘
第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会 2016/11/24 2016/11/24-11/26 鹿児島
 27. HIV 感染者における Circulating Cell-Free Mitochondrial DNA 測定の意義
南 留美、高濱宗一郎、古賀 康雅、小松真梨子、山地 由恵、犬丸 真司、長與由紀子、城崎 真弓、山本 政弘
第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会、2016/11/25, 2016/11/24-11/26 鹿児島
 28. インテグラーゼ阻害剤服用中の患者における、精神神経系副作用の発現状況についての調査およびリスク因子についての検討、森本 清香、大石 裕樹、古賀 康雅、高濱宗一郎、南 留美、西野 隆、山本 政弘
第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会 2016/11/25 2016/11/24-11/26 鹿児島
 29. コピシスタット、ドルテグラビルに関連する血清クレアチニン上昇の特徴、大石 裕樹、森本 清香、古賀 康雅、高濱宗一郎、南 留美、西野 隆、山本 政弘
第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会 2016/11/25 2016/11/24-11/26 鹿児島
 30. CD4⁺T 細胞の分化に対する HIV 感染と miR125b の影響の検討、郭 悠、南 留美、小松真梨子、高濱宗一郎、高濱 正吉、桑田 岳夫、山本 政弘、松下 修三
第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会 2016/11/25 2016/11/24-11/26 鹿児島
 31. 当院における脂質異常症を合併した HIV 感染患者の現状、長與由紀子、城崎 真弓、犬丸 真司、横田瑛里子、辻 麻理子、阪木 淳子、首藤美奈子、古賀 康雅、高濱宗一郎、南 留美、山本 政弘、第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会 (ポスター) 2016/11/26 2016/11/24-11/26 鹿児島

32. HIV と梅毒ー梅毒の急増に対して、今何をすべきか、高濱宗一郎、第 30 回日本エイズ学会 日本性感感染症学会合同シンポジウム 2016/11/26 2016/11/24-11/26
33. カポジ肉腫とリンパ腫、口頭、片野晴隆、第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会 シンポジウム「HIV 感染者の加齢と癌」2016. 11、鹿児島。
34. 新規 primary effusion lymphoma 細胞株の樹立と KSHV の全長ゲノムの決定、ポスター、片野晴隆、大澤麻登里、峰宗太郎、太田真一郎、加藤健吾、関塚剛史、黒田誠、片岡紀代、福本瞳、佐藤由子、菅野隆行、長谷川秀樹、上田啓次、深山正久、前田卓哉、叶宗一郎、川名明彦、藤倉雄二、第 64 回日本ウイルス学会学術集会、2016. 10、札幌
35. 新規 primary effusion lymphoma 細胞株の樹立と KSHV の全長ゲノムの決定、口頭、片野晴隆、大澤麻登里、峰宗太郎、太田真一郎、加藤健吾、関塚剛史、黒田誠、片岡紀代、福本瞳、佐藤由子、菅野隆行、長谷川秀樹、上田啓次、深山正久、前田卓哉、叶宗一郎、川名明彦、藤倉雄二、第 13 回 EB ウイルス研究会、2016. 7、東京

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 感染対策と針刺し事故対策，古西 満，奈良県医師会平成 28 年度 HIV 医療講習会，2016. 10. 29. 国内.
2. 血液媒介感染対策・職業感染対策，古西 満，平成 28 年度院内感染対策講習会（関西地区），2016. 12. 15, 16, 国内.

(4) 特許出願

(様式10)

【16fk0410209j0102】

平成29年5月31日

平成28年度医療研究開発推進事業費補助金 (エイズ対策実用化研究事業) 成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) エイズ対策実用化研究事業
(英語) Research Program on HIV/AIDS

補助事業課題名： (日本語) ART早期化と長期化に伴う日和見感染症への対処に関する研究
(英語) Study on appropriate management for opportunistic diseases in the long-term anti-retroviral treatment era

補助事業担当者 (日本語) 国立感染症研究所感染病理部 室長 片野晴隆
所属 役職 氏名： (英語) Harutaka Katano, Laboratory Chief, Department of Pathology, National Institute of Infectious Diseases.

実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

II. 成果の概要（総括研究報告）

補助事業代表者：国立国際医療研究センター エイズ治療研究開発センター 照屋勝治 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国際誌 5 件）

1. Takahashi K, Sekizuka T, Fukumoto H, Nakamichi K, Suzuki T, Sato Y, Hasegawa H, Kuroda M, Katano H: *Deep-Sequence Identification and Role in Virus Replication of a JC Virus Quasispecies in Patients with Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*. **J Virol** 2017. 91:e01335-01316.
2. Sakamoto K, Sekizuka T, Uehara T, Hishima T, Mine S, Fukumoto H, Sato Y, Hasegawa H, Kuroda M, Katano H: *Next-generation sequencing of miRNAs in clinical samples of Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphomas*. **Cancer Med** 2017. 6:605-618.
3. Osawa M, Mine S, Ota S, Kato K, Sekizuka T, Kuroda M, Kataoka M, Fukumoto H, Sato Y, Kanno T, Hasegawa H, Ueda K, Fukayama M, Maeda T, Kanoh S, Kawana A, Fujikura Y, Katano H: *Establishing and characterizing a new primary effusion lymphoma cell line harboring Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus*. **Infect Agent Cancer** 2016. 11:37.
4. Hoshina S, Sekizuka T, Kataoka M, Hasegawa H, Hamada H, Kuroda M, Katano H: *Profile of Exosomal and Intracellular microRNA in Gamma-Herpesvirus-Infected Lymphoma Cell Lines*. **PLoS One** 2016. 11:e0162574.
5. Fukumoto H, Hishima T, Hasegawa H, Saeki H, Kuroda M, Katano H: *Evaluation of Vero-cell-derived simian endogenous retrovirus infection in humans by detection of viral genome in clinicopathological samples and commercialized vaccines and by serology of Japanese general population*. **Vaccine** 2016. 34:2700-2706.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. カポジ肉腫とリンパ腫、口頭、片野晴隆、第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会 シンポジウム「HIV 感染者の加齢と癌」2016.11、鹿児島。
2. 新規 primary effusion lymphoma 細胞株の樹立と KSHV の全長ゲノムの決定、ポスター、片野晴隆、大澤麻登里、峰宗太郎、太田真一郎、加藤健吾、関塚剛史、黒田誠、片岡紀代、福本瞳、佐藤由子、菅野隆行、長谷川秀樹、上田啓次、深山正久、前田卓哉、叶宗一郎、川名明彦、藤倉雄二、第 64 回日本ウイルス学会学術集会、2016.10、札幌
3. 新規 primary effusion lymphoma 細胞株の樹立と KSHV の全長ゲノムの決定、口頭、片野晴隆、大澤麻登里、峰宗太郎、太田真一郎、加藤健吾、関塚剛史、黒田誠、片岡紀代、福本瞳、佐藤由子、菅野隆行、長谷川秀樹、上田啓次、深山正久、前田卓哉、叶宗一郎、川名明彦、藤倉雄二、第 13 回 EB ウイルス研究会、2016.7、東京

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
該当なし。

(4) 特許出願
該当なし。