

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007～2009
 課題番号：19590618
 研究課題名（和文） HIV感染の認知と治療待機期間という新たな視点からの感染対策研究

研究課題名（英文） A study of Infection prevention from a new viewpoint responsible for untreated HIV patients and their cognition
 研究代表者 牧江 俊雄（MAKIE TOSHIO）
 独立行政法人 国立病院機構 大阪医療センター
 臨床研究センター 研究員
 研究者番号：80435891

研究成果の概要（和文）：

我々は治療導入前の HIV 患者に対して、1) 季節性ストレスによる季節変動、2) 既存血球データによる CD4 数の正確な予測、3) 日本人患者の治療導入前の動向、という 3 つの課題に取り組んだ。その結果、1) 日本では、HIV 患者の CD4 数は、初夏に減少し、秋に上がる、2) 我々の新しい方法では 12 ヶ月後でも相関係数 0.8 以上の CD4 予測値が得られた、3) 日本人 HIV 患者では、初診のタイミングが遅い、もしくは、進行が早い、という知見を得た。

研究成果の概要（英文）：

We examined three assignments responsible for HIV patients before medication introduction; 1) seasonal variation in CD4+ cell counts, 2) estimating CD4+ cell counts of an individual using population historical data, and 3) a feature in Japanese patients before medication introduction. The results indicated as follows; 1) HIV patient's CD4+ cell counts decreases in early summer and increases in autumn in Japan, 2) our new method has potential that the relative coefficient between the predicted and actual CD4-counts keeps above 0.8 even in 12 month intervals, and 3) Japanese HIV patients have a feature of either the slow first hospital visit or the fast progression.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	900,000	270,000	117,000
2008年度	500,000	150,000	650,000
2009年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	1,900,000	570,000	2,470,000

研究分野：

科研費の分科・細目：

キーワード：

1. 研究開始当初の背景

研究の学術的背景

Human immunodeficiency virus (以下 HIV) 感染症は抗 HIV 薬の開発により劇的に予後が改善された。一方、その治療は感染の確認と同時にではなく、今でも一定レベルまでの免疫力の低下を待ってから導入される。ところが、この待機期間中も見かけの免疫力よりも疾病や死のリスクが高いことが報告されている。したがって、HIV 感染症患者は、治療導入までの待機期間を幾年にも渡り、体調維持に対する困難を克服しなければならない。この観点から、HIV 感染症患者の治療導入までの待機期間中のいくつかの特性を明らかにすることに着目した。

2. 研究の目的

HIV 感染症患者の治療導入までの待機期間中のいくつかの特性を明らかにすることである。本研究では、治療導入前の HIV 感染症における、1) 四季の豊かな日本での季節変動の影響を知る、2) CD4 リンパ球検査を使わずに、基礎血球検査を使って信頼性のある CD4 リンパ球の予測値を算出する手法を開発し、モニターとしての利用可能性を探る、3) 日本での初診から治療導入までの経過を知る、この三点を主たる研究の目的とした。

3. 研究の方法

初めに、大阪医療センターにおける診療開始(1998年6月)から2006年3月までに本院を受診した832例の血液検査結果、治療導入の有無についてのデータベースを作成した。

1) 季節変動の影響

データベースから基礎血球成分、CD4 及び CD8 リンパ球の検査結果を抽出し、検査日を基準として12カ月の月別に分け、それぞれの成分の季節変動による影響を解析した。

2) 基礎血球検査を用いた信頼性のある

CD4 リンパ球の予測方法

CD4 リンパ球と血球成分結果をもつ観測点1のデータから予測式を作成する。観測点2の血球成分の結果に予測値を当てはめて CD4 リンパ球値を予測する。このとき、我々独自の方法として、回帰式に共通の切片の代

わりに、個々人の観測点1の CD4 リンパ球値を代入し、観測点2の CD4 リンパ球値を予測した。

3) 日本での初診から治療導入までの HIV 感染症患者の経過

データベースから基礎血球成分、CD4 及び CD8 リンパ球、ウイルス量の検査結果を抽出し、さらに、初診から治療導入までの期間、治療導入の有無のデータを抽出する。これらのデータを用いて、各血球成分を説明変数、観察期間を目的変数、治療導入の有無をセンサーとする Cox 回帰分析を行う。

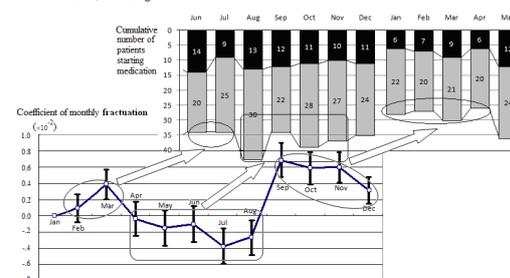
4) その他のデータベースの利用

これらの解析に加えて、症例報告、薬物療法の効果など、各種の研究にデータベースを用いた。

4. 研究成果

1) 季節変動の影響

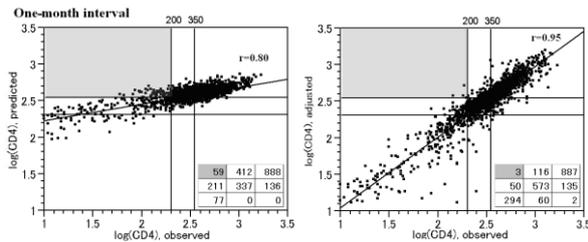
図のように HIV 感染症患者の CD4 リンパ球数は季節によって大きく変動することが確かめられた。



CD4 リンパ球数は、ウイルスによる減衰を除いた後も、初夏に最も低下し、秋に最も増加することが確かめられた。CD4 リンパ球数の変動に伴う治療導入患者の数は、しかしながら、同時に連動はせず、数か月遅れて、連動した(これらの結果は現在、投稿中である)。

2) 基礎血球検査を用いた信頼性のある CD4 リンパ球の予測方法

予測値を縦軸、実測値を横軸として、従来の回帰分析による方法(左)と我々が独自に導入した予測方法(右)を比べて示した。右に示した図の方が、遥かに実測値に近いことが分かる。



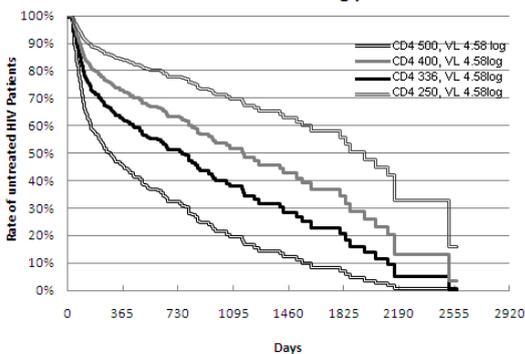
この結果は、長期間維持され、回帰式を作る観察点1から基礎血球のみのデータから計算する観察点2までの間隔、1、3、6及び12カ月での相関係数は、0.95、0.91、0.85及び0.80であった。一度のCD4リンパ球値が得られていれば、高い精度で基礎血球成分からCD4リンパ球値予測できることが分かった（これらの結果は現在、投稿中である）。

3) 日本での初診から治療導入までのHIV感染症患者の経過

日本人における初診時から治療導入までのリスクが示された。有意な変数はCD4リンパ球値及びウイルス量のみであった。

図のように、解析結果からCD4リンパ球値やウイルス量によって、初診時からの将来の治療導入リスクを示すことができるように

Prospect of ART introduction in a few forthcoming years



なった。

この結果は、解析に必要な説明変数がCD4リンパ球値及びウイルス量のみであること、加えて、必要な変数は、初診時から治療導入までの観察期間と治療導入の有無だけであることを示している。したがって、今後、容易に大規模調査を行うことができる（これらの結果は現在、投稿準備中である）。

4) その他のデータベースの利用
データベースを利用することによって、いくつかの論文が発表された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計7件)

- ① Kuwahara T, Nakakura Y, Oda S, Mori M, Uehara T, Yoshino M, Sasakawa A, Yajima

K, Umemoto A, Takada K, Makie T, Yoshihiko Yamamoto. Problems in three Japanese drug users with Human Immunodeficiency Virus infection. J Med Invest. 査読有 2008; 55: 156-160.

- ② Makie T, Nagai S, Sasakawa A, Kawamura K, Kuwahara T. Predicting Tenofovir Concentration Based on Renal Factors Determined by Routine Tests Am J Therapeu. 査読有 2007;14(6):514-518.
- ③ Makie T, Yamamoto Y, Uehira T, Shirasaka T, Takeda M. Tuberculous meningitis and Syphilis Meningitis in a Patient Infected with the Human Immunodeficiency Virus. Internal medicine. 査読有 2007; 46(7):415-8
- ④ Kuwahara T, Makie T, Yamamoto Y, Yoshio M, Yagura H, Sano T, Kojima K, Higasa S, Shirasaka T. Burden on AIDS-specialist Hospitals in Japan, Based on the Number of Patients taking Anti-HIV Drugs. Pharm Regul Sci. 査読有 2008; 39(7): 421-6.
- ⑤ Sasakawa A, Yamamoto Y, Yajima K, Sakai M, Uehira T, Shirasaka T, Makie T. Liposomal amphotericin B for a case of intractable cryptococcal meningoencephalitis and immune reconstitution syndrome. J Med Invest. 査読有 2008;55(3-4):292-6.
- ⑥ Makie T, Ishida N, Sato S, Yamamoto Y, Nakamura T. Estimating CD4+ cell counts of an individual using population historical data. AIDS research and treatment 査読有 (Submitted).
- ⑦ Makie T, Ishida N, Sato S, Ono A, Yamamoto Y, Nakamura T. Monthly variation in CD4+ cell counts in HIV patients. AIDS research and treatment 査読有 (Submitted).

[学会発表] (計2件)

- ① 牧江 俊雄, 矢嶋 敬史郎, 谷口 智宏, 笹川 淳, 富成 伸次郎, 渡辺 大, 上平 朝子, 山本 善彦, 白阪 琢磨. CD4リンパ球とウイルス量の季節変動 第21回日本エイズ学会 2007. 11. 28
- ② 牧江 俊雄. 治療法がなかった時代における患者へのアプローチと考察 第23回日本エイズ学会 2009. 11. 26

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

牧江 俊雄 (Makie Toshio)
大阪医療センター 臨床研究センター
研究員
研究者番号：80435891

(2) 研究分担者

中村 剛 (Nakamura Tsuyoshi)
長崎大学・環境科学部・教授
研究者番号：80039586

(3) 連携研究者

()

研究者番号：