

課題番号 : 28指1102
研究課題名 : HIV感染者におけるウイルス性肝炎とその他の性感染症の診断と治療のための研究
主任研究者名 : 湯永博之
分担研究者名 : 西島 健

キーワード : HIV、B型肝炎、C型肝炎、梅毒、赤痢アメーバ
研究成果 : HIV感染者に重複感染しているC型肝炎ウイルス(HCV)は、その遺伝子型が、感染経路により大きく異なる。男性同性愛者を中心とする血友病以外の日本人HIV感染者では、そもそもHCVの重複感染率が低く3-4%くらいで、遺伝子型は1b、2a、2bがほとんどで比較的単純である。従って、保険承認されている通り、1bに対しては sofosbuvir + ledipasvir で、2aと2bに対しては sofosbuvir + ribavirine で治療することができる。一方、血友病患者のHCVは、アメリカで製造された血液由来の凝固因子製剤により感染しているため、他の日本人患者よりも、遺伝子型が多様で、39人調べたところ、1aが9人、1bが20人、1aまたは1bが2人、2aが1人、2bが1人、3aが4人、4が2人だった。このうち、他院でHCVに対してDirect Acting Antivirals (DAA)による治療予定の6人と、人工透析中やアドヒアランスなどの問題で治療対象にならない6人を除く、27人に対して、HCV遺伝子型に応じてACCでDAA治療を行った。1型の22人に対しては sofosbuvir + ledipasvir で、2型の1人に対しては sofosbuvir + ribavirine で保険診療に従って施行した。3型の3人に対しては、保険適応となるDAA治療が存在しないため、倫理委員会の承認の後、患者本人の同意を得て、sofosbuvir + daclatasvir による治療を行った。4型の1人に対しては血清型で1型であったため、sofosbuvir + ledipasvir による治療を行った。合計27人のHIV/HCV重複感染血友病患者のHCVに対してDAA治療を行い、全例で治療終了後12週のHCV-RNA陰性化(SVR12)が持続していることを確認できた。

HIV感染者における眼梅毒の臨床経過と予後を調べるために、1997年8月から2015年7月に診断された症例について、単施設の診療録レビューを行った。20人の男性同性愛者(中央値41歳)の30眼が対象となった。視力低下(43%)とぶどう膜炎(50%)が最も多い症状であった。最高矯正視力の中央値は0.4で、診断時に最高矯正視力が0.4を下回る者は、ぶどう膜炎の合併が多かった($p=0.044$)。75%はベンジルペニシリンの静脈注射で治療され、53%は神経梅毒と診断された。治療後(治療後のフォロー期間の中央値は21か月)、89%の症例は最高矯正視力が改善しており、治療後の最高矯正視力の中央値は1.2だった。 Kaplan-Meier分析で、発症から診断まで28日間以上かかったことが、最高矯正視力のよくない予後と関連する唯一の因子であった。3人の患者(15%)で治療後再発した。HIV感染者の眼梅毒は、適切な早期治療が実施されれば、視力予後がよいことが示された。

赤痢アメーバは急性虫垂炎の頻度の高い原因微生物ではないが、あまり知られていないために、アメーバ性虫垂炎は時として重篤化しえる。また、その頻度、臨床経過、病理は十分には明らかにされていない。我々は、1996年から2014年に急性虫垂炎で受診し、後に虫垂切除術を受けたHIV感染者について解析を行った。57例が対象となった。保存血清が残っていた43例中14例(33%)で、赤痢アメーバ抗体が陽性であった。3例が臨床的にアメーバ性虫垂炎と診断され、そのうち2例は虫垂切除術の際に、残りの1例は術後合併症発症の後の再検討で診断されていた。PAS染色とPCRにより、それぞれ3例ずつが、更に追加のアメーバ症であると診断された。従って、合計9例(15.8%)がアメーバ性虫垂炎であると診断された。赤痢アメーバが確認された症例は、そうでない症例よりも白血球数が多いが、他に特徴となるような臨床的所見は見当たらなかった。結果として、HIV感染者の虫垂炎で虫垂切除された症例の57例のうち、9例(15.8%)で赤痢アメーバが確認されたが、そのうち、3例のみがこの度の研究以前に臨床診断されていた。HIV感染者の虫垂炎においては、赤痢アメーバによるものの可能性も考慮に入れて対応すべきであると考えられた。

Subject No. : 28-SI-1102
Title : Study for diagnosis & treatment of viral hepatitis and other STDs in HIV patients
Researchers : Hiroyuki Gatanaga, Takeshi Nishijima
Key word : HIV, hepatitis B, hepatitis C, syphilis, *Entamoeba histolytica*
Abstract : The genotype (GT) of co-infected hepatitis C virus (HCV) in HIV-1-infected patients was various in hemophiliacs, which is different in men who have sex with men (MSM). We successfully introduced sofosbuvir + ledipasvir in 22 GT1-infected and 1 GT4-infected, sofosbuvir + ribavirine in 1 GT2-infected, and sofosbuvir + daclastavir in 3 GT3-infected hemophiliacs, resulting in undetectable HCV-RNA 12 weeks after the completion of the treatment.

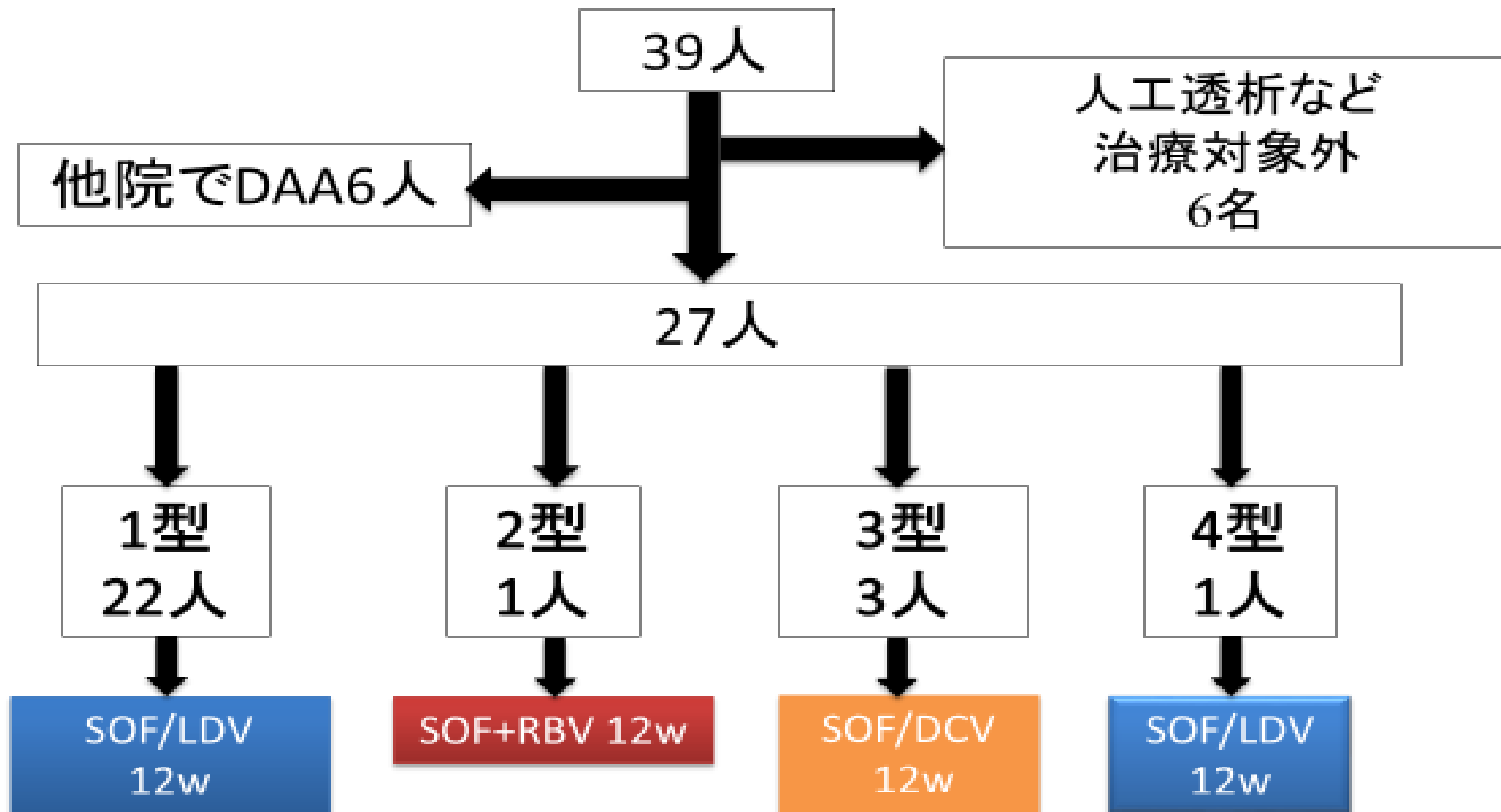
To describe the clinical course and prognosis of ocular syphilis in patients infected with HIV-1 in the antiretroviral therapy era, we conducted a single-center retrospective chart review of ocular syphilis in patients infected with HIV-1 diagnosed between August 1997 and July 2015. The prognosis of best-corrected visual acuity (BCVA) was analyzed. The study subjects were 30 eyes of 20 MSM (median age, 41). Loss of vision and posterior uveitis were the most common ocular clinical features (43%) and location of inflammation at presentation (50%), respectively. The median baseline BCVA was 0.4, including three eyes with hand motion. $BCVA \leq 0.4$ at diagnosis was significantly associated with posterior uveitis or panuveitis ($p=0.044$). Seventy-five percent were treated with intravenous benzylpenicillin and 53% were diagnosed with neurosyphilis. After treatment (median follow-up: 21 months), BCVA improved in 89% of the eyes, including all eyes with hand motion, to a median BCVA of 1.2. Kaplan-Meier analysis showed that >28 days of ocular symptoms before diagnosis was the only factor associated with poor prognosis of BCVA. Three patients (15%) developed recurrence after treatment. The prognosis of BCVA in HIV-infected patients with ocular syphilis in the ART era was favorable after immediate and proper treatment.

Entamoeba histolytica is not a common causative agent of acute appendicitis. However, amoebic appendicitis can sometimes be severe and life threatening, mainly due to a lack of awareness. Also, its frequency, clinical features, and pathogenesis remain unclear. We analyzed HIV-1-infected individuals who presented with acute appendicitis and later underwent appendectomy at our hospital between 1996 and 2014. Appendectomies were performed in 57 patients with acute appendicitis. The seroprevalence of *E. histolytica* was 33% (14/43) from the available stored sera. Based on the medical records, only 3 cases were clinically diagnosed as amoebic appendicitis, including 2 diagnosed at the time of appendectomy and 1 case diagnosed by rereview of the appendix after the development of postoperative complications. Retrospective analyses using periodic acid-Schiff (PAS) staining and PCR identified 3 and 3 more cases, respectively. Thus, *E. histolytica* infection was confirmed in 9 cases (15.8%) in the present study. Apart from a significantly higher leukocyte count in *E. histolytica*-positive patients than in negative patients, there were no other differences in the clinical features of the PCR-positive and -negative groups. In conclusion, *E. histolytica* infection was confirmed in 9 (15.8%) of the appendicitis cases. However, only 3, including one diagnosed after intestinal perforation, were diagnosed before the present analyses.

Researchers には、分担研究者を記載する。

(28指1102)「HIV感染者におけるウイルス性肝炎とその他の性感染症の診断と治療のための研究」 主任研究者: 湯永博之

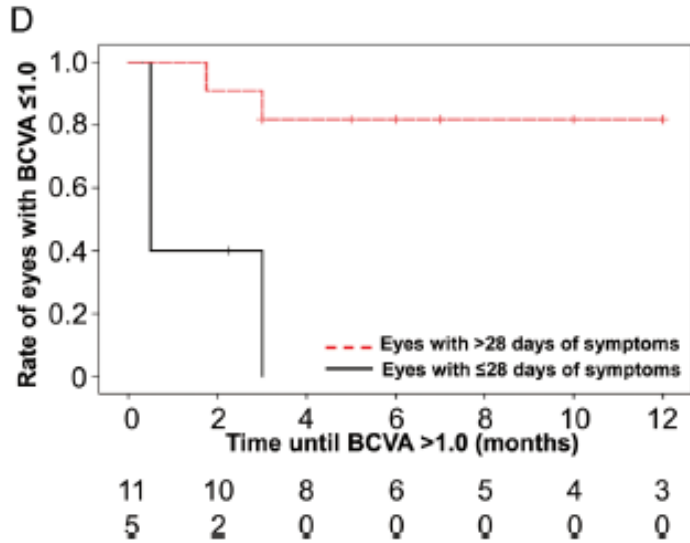
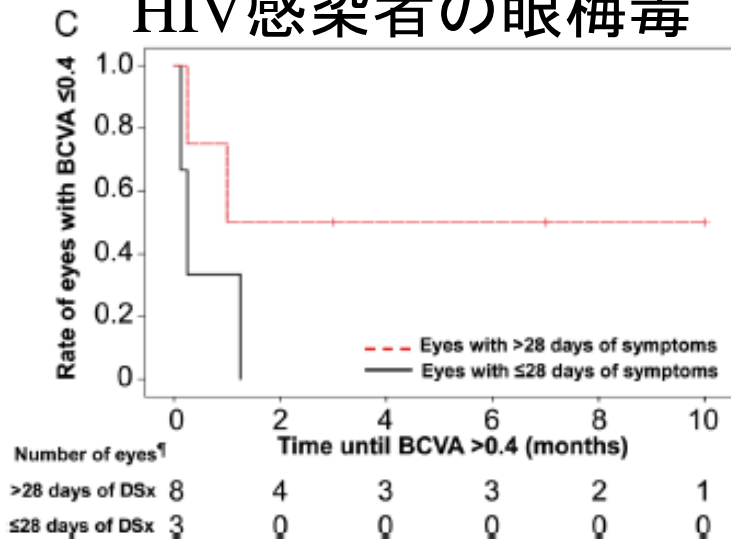
HCV/HIV感染血友病患者のHCV治療戦略



全例でSVR12を達成

Uemura, et al. (submitted)

HIV感染者の眼梅毒



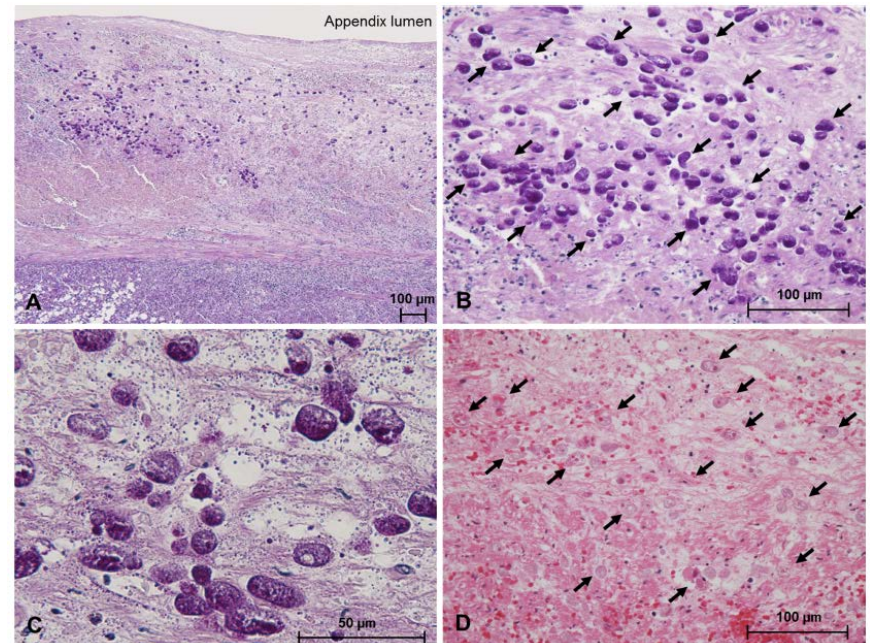
眼梅毒の正確な早期診断が、視力予後のために重要であることを報告した。

Tsuboi, et al. Sex Transm Infect 2016

HIV感染者のアメーバ性虫垂炎

TABLE 1 Diagnostic evaluation and sequence results in *ST^{GA}-D* locus in 9 patients with PCR-confirmed amoebic appendicitis

Case no.	Pathological finding on medical records	Histopathological re-examination		<i>E. histolytica</i> -specific PCR	Sequence type
		PAS stain	H&E stain		
AA19	Nonamoebic	Positive	Positive	Positive	8SD
AA25	Nonamoebic	Positive	Positive	Positive	12SD
AA33	Amoebic	Positive	Positive	Positive	12SD
AA38	Nonamoebic	Positive	Positive	Positive	15SD
AA42	Nonamoebic	Negative	Negative	Positive	16SD
AA44	Nonamoebic	Negative	Negative	Positive	15SD
AA45	Nonamoebic	Negative	Negative	Positive	15SD
AA56	Amoebic	Positive	Positive	Positive	12SD
AA57 ^a	Amoebic	Positive	Positive	Positive	12SD/15SD

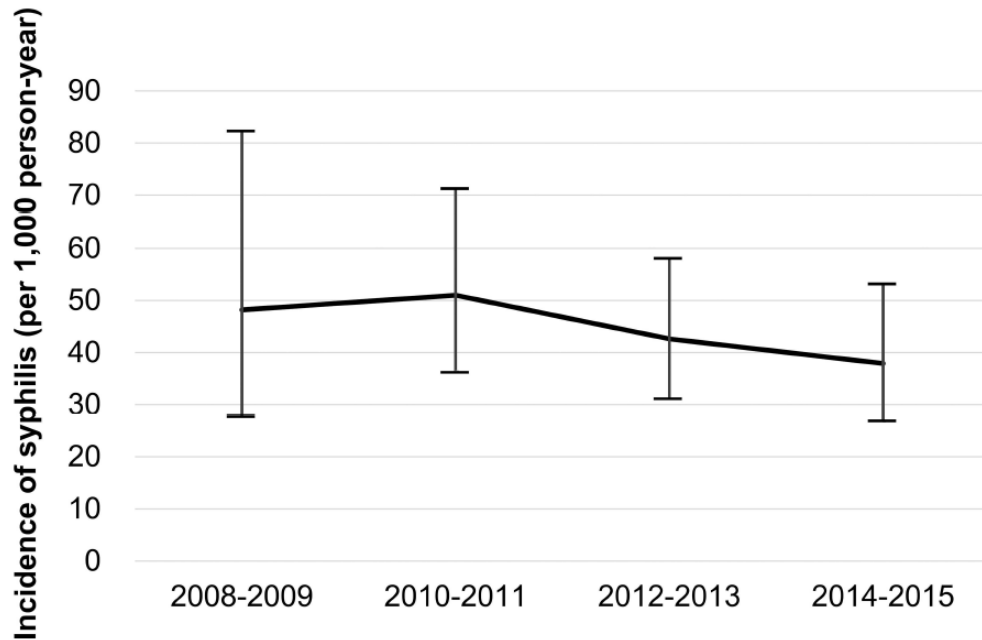


赤痢アメーバ症は、男性同性愛者のSTDであるが、HIV感染者では、アメーバ性虫垂炎の見落としが多いことを報告。

Kobayashi, et al. J Clin Microb 2016

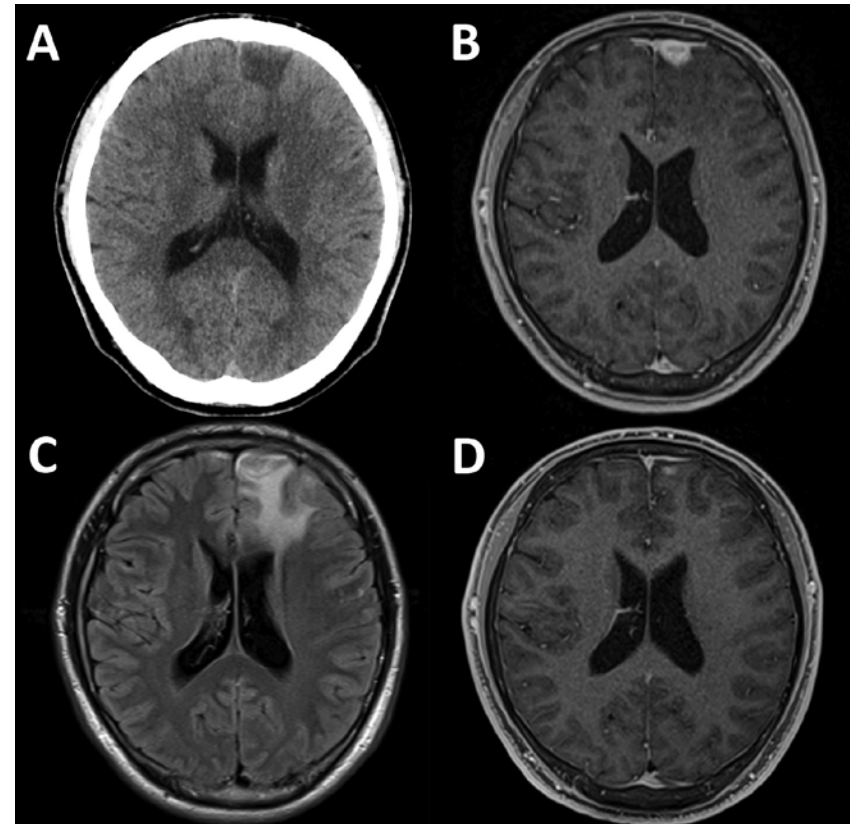
(28指1102)「HIV感染者におけるウイルス性肝炎とその他の性感染症の診断と治療のための研究」 分担研究者:西島 健

分担課題「HIV感染者における性感染症の診断と治療のための研究」



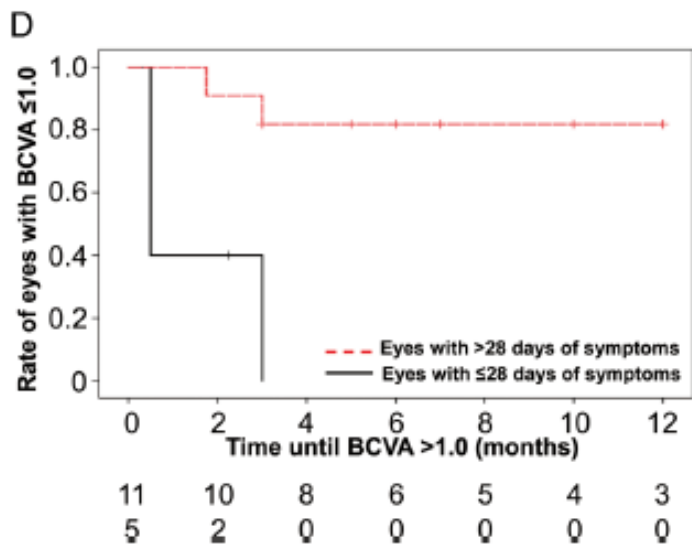
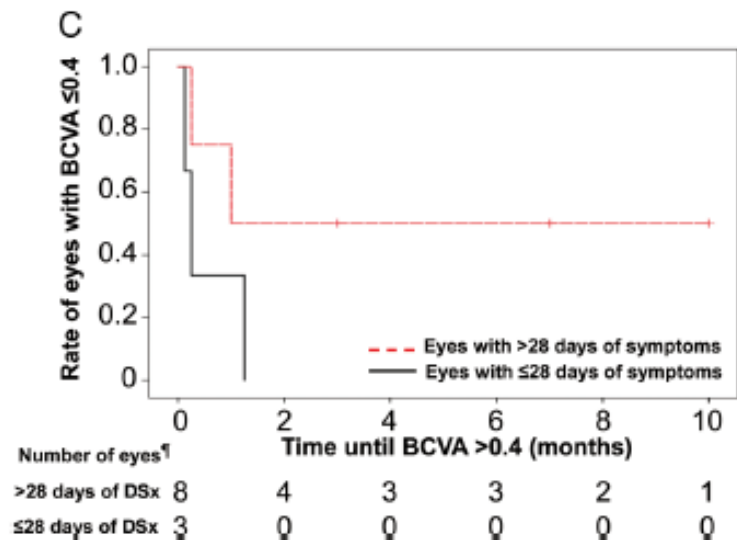
HIV感染者の梅毒罹患率は、ここ数年ほぼ横ばいであることを報告した。

Nishijima, et al. PLoS One 2016



梅毒感染後5か月以内に発症した脳ゴム腫の症例を報告した。

Tsuboi, et al. Emerg Infect Dis 2016

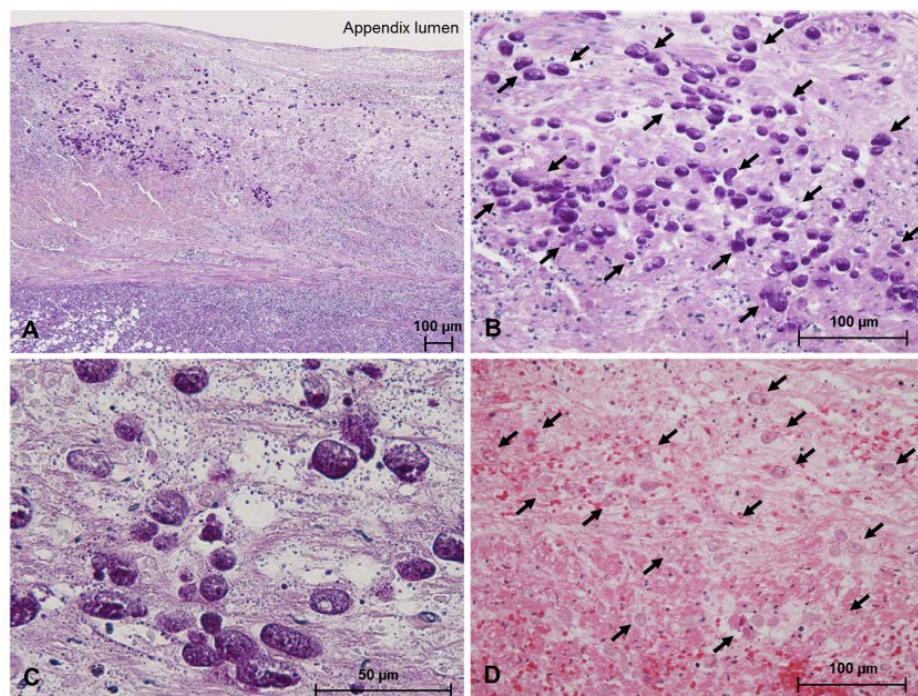


眼梅毒の正確な早期診断が、視力予後のために重要であることを報告した。

Tsuboi, et al. Sex Transm Infect 2016

TABLE 1 Diagnostic evaluation and sequence results in *S*^{TGA}-D locus in 9 patients with PCR-confirmed amoebic appendicitis

Case no.	Pathological finding on medical records	Histopathological re-examination		<i>E. histolytica</i> -specific PCR	Sequence type
		PAS stain	H&E stain		
AA19	Nonamoebic	Positive	Positive	Positive	8SD
AA25	Nonamoebic	Positive	Positive	Positive	12SD
AA33	Amoebic	Positive	Positive	Positive	12SD
AA38	Nonamoebic	Positive	Positive	Positive	15SD
AA42	Nonamoebic	Negative	Negative	Positive	16SD
AA44	Nonamoebic	Negative	Negative	Positive	15SD
AA45	Nonamoebic	Negative	Negative	Positive	15SD
AA56	Amoebic	Positive	Positive	Positive	12SD
AA57 ^a	Amoebic	Positive	Positive	Positive	12SD/15SD



赤痢アメーバ症は、男性同性愛者のSTDであるが、HIV感染者では、アメーバ性虫垂炎の見落としが多いことを報告。

Kobayashi, et al. J Clin Microb 2016

研究発表及び特許取得報告について

課題番号：

28指定1102

研究課題名：

HIV感染者におけるウイルス性肝炎とその他の性感染症の診断と治療のための研究

主任研究者名：

潟永博之

論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
Incidence and Risk Factors for Incident Syphilis among HIV-1-Infected Men Who Have Sex with Men in a Large Urban HIV Clinic in Tokyo, 2008-2015.	Nishijima T, Teruya K, Shibata S, Yanagawa Y, Kobayashi T, Mizushima D, Aoki T, Kinai E, Yazaki H, Tsukada K, Genka I, Kikuchi Y, Oka S, Gatanaga H.	PLoS One	11	2016
Underestimated Amoebic Appendicitis among HIV-1-Infected Individuals in Japan.	Kobayashi T, Watanabe K, Yano H, Murata Y, Igari T, Nakada-Tsukui K, Yagita K, Nozaki T, Kaku M, Tsukada K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S.	Journal of Clinical Microbiology	55	2016
Cerebral Syphilitic Gumma within 5 Months of Syphilis in HIV-Infected Patient.	Tsuboi M, Nishijima T, Teruya K, Kikuchi Y, Gatanaga H, Oka S.	Emerging Infectious Diseases	22	2016
Prognosis of ocular syphilis in patients infected with HIV in the antiretroviral therapy era.	Tsuboi M, Nishijima T, Yashiro S, Teruya K, Kikuchi Y, Katai N, Oka S, Gatanaga H.	Sex Transm Infect	92	2016

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
該当なし				

その他発表(雑誌、テレビ、ラジオ等)

タイトル	発表者	発表先	場所	年月日
該当なし				

況について ※出願申請中のものは()記載のこと。

発明名称	登録番号	特許権者(申請者) (共願は全記載)	登録日(申請日)	出願国
該当なし				

当がない項目の欄には「該当なし」と記載のこと。

※主任研究者が班全員分の内容を記載のこと。