

案型研究の採択、および戦略研究への本格採択の適否を評価する事後評価の際に考慮すべき問題である。また事後評価を行うにあたっては、大型の研究費を5年間にわたって投資するための評価に必要とされる要件を、研究計画を作成する研究者に対して事前に明らかにするべきである。そのうえで、プロジェクト提案型研究の成果として提出される研究計画は、戦略研究等の大規模研究計画として完成されたものでなければならず、その予算案も明確な根拠を持って作成されなければならない。本研究ではこのような観点から、プロジェクト提案型研究の効果的な実施方法を検討した。

E. 結論

「今後の中長期的な厚生労働科学研究の在り方に関する専門委員会」において、新たな研究種別として、提案されたプロジェクト提案型課題について、

1. プロジェクト提案型の公募と応募課題の評価のありかた、
2. 研究実施計画書の策定方法
3. 戦略研究への移行に伴う問題点とその方策を検討し、プロジェクト提案型課題の効果的な実施方法を提案した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

超音波検査を用いた乳がん検診に関するランダム化比較試験（RCT）の提案

分担研究者

辻 一郎 東北大学大学院医学系研究科・教授

研究協力者

土屋 了介 国立がんセンター中央病院 副院長

研究要旨

乳がん死亡は、欧米ではすでに減少しているにも関わらず、わが国では増加の一途をたどっており、効果的な乳がん対策の確立が求められている。

乳がん検診の標準的手法であるマンモグラフィ検査は、乳腺密度が高い乳房（dense breast）での発見精度が低い。dense breast は 50 歳未満に多く、欧米人より日本人に多い。しかも欧米と異なり、日本人女性の乳がん罹患は 40 歳代をピークとしている。

一方、超音波検査は dense breast での発見精度が高いことから、超音波検査を乳がん検診に導入する試みが始まっている。しかしながら、超音波検査機器の仕様や撮影技術及び読影技術は標準化されておらず、その有効性（死亡率減少効果）も検証されていない。

本分担研究では、受診者における乳がん死亡率の 3 割減少を目標として、40 歳代の女性約 6 万名を対象に、マンモグラフィ検診（隔年）受診群と超音波検査（毎年）・マンモグラフィ検診（隔年）群との間で、乳がん死亡率減少効果を検証するランダム化比較試験（RCT）のプロトコール骨子を提案した。

A. 研究目的

乳がんは、わが国の女性で最も多いがんである。地域がん登録研究班によると、年間約 3.5 万人の女性が乳がん罹患しており、生涯を通じて 30 人に 1 人以上が乳がん罹患する。わが国の乳がん罹患は増加している。乳がんの年齢調整罹患率（女性 10 万人当たり）は、1975 年の 21.7

人から 1998 年には 43.6 人へと、約 20 年で倍増した。

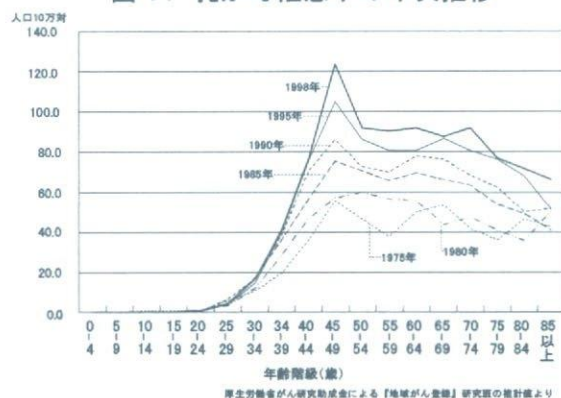
日本人女性における乳がん罹患は 45 歳～49 歳にピークを迎える。しかも、この年齢階級の罹患率は急速に増加している（図 1）。

一方、欧米では 60 歳以上の高齢者で罹患率が高くなる。すなわち、乳がんの好発年齢が、わが国では 40 歳代であるのに対して、欧米では 60

歳以上であるという点に、乳がんをめぐる日欧の最大の相違がある。

乳がんの年齢調整死亡率(女性 10 万人当たり)は、1975 年の 6.5 人から 2002 年の 10.8 人へと増

図 1. 乳がん罹患率の年次推移



加している。そして 2004 年には、わが国の乳がん死亡者数が初めて 1 万人の大台を突破した。一方、欧米諸国の中には乳がん死亡率が減少している国も少なくない。その要因の 1 つに、乳がん検診の普及(高い受診率)がある。乳がん死亡率が減少している国では、乳がん検診受診率が 60% 以上にのぼっている国が大半である。一方、わが国の受診率は 10% 代に低迷している。

乳がん検診は、1987 年より老人保健事業により実施されている。当初は 30 歳以上の者を対象に視触診による検診が行われてきた。しかし、視触診単独検診では死亡率減少効果がない(または少ない)とするエビデンスが出されたことを受けて、2000 年 3 月の厚生労働省「がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針」(老健第 65 号)では、50 歳以上の者に対してマンモグラフィ検診を実施することに改められた。

その後、厚生労働省「がん検診に関する検討会」は 2004 年 3 月に「老人保健事業に基づく乳がん検診及び子宮がん検診の見直しについて」と題する中間報告を発表し、そのなかで「40 歳以上の

者に対して、2 年に 1 度、マンモグラフィによる検診の実施を原則とする」ことを提言している。

マンモグラフィ検診の有効性(死亡率減少効果)は、すでに欧米でのランダム化比較試験(RCT)などによるエビデンスが確立している。しかしながらマンモグラフィ検査には、乳腺密度が高い乳房(dense breast)での発見精度が劣るといふ問題がある。欧米の RCT によると、マンモグラフィ検診の死亡率減少効果は、50 歳以上に比べて 40 歳代で低い。その原因の 1 つとして、40 歳代で dense breast が多いことが挙げられている。

欧米に比べて、日本人女性では dense breast の者が多い。しかも前述のように、日本人女性における乳がん罹患は 40 歳代をピークとしている。そこに、わが国の乳がん対策の困難性がある。

一方、超音波検査では dense breast における腫瘍発見能に優れていることが報告されている。しかも超音波検査では受診者の苦痛・不快が少ない。そこで超音波検査を乳がん検診に導入する試みが国内外で始まっている。

これに対して、前述の厚生労働省「がん検診に関する検討会」中間報告では、「超音波検査は、乳がんの臨床において有用な検査であるが、現在のところ検診における乳がんの死亡率減少効果について根拠となる報告はなされていない」としたうえで、「超音波による検診について、今後その有効性の検証を行うとともに、機器や撮影技術及び読影の技術の標準化、検診における診断基準の確立が課題である。超音波検査については、今後、マンモグラフィで病変が描出されにくい、乳腺密度が高い受診者に対するの活用を検討すべきである」と提言している。

本研究の目的は、超音波検査を用いた乳がん検診について、機器や撮影技術及び読影の技術の標準化、そして精度管理を行ったうえで、その有効

性を検証するための RCT を実現することに向けて、その研究プロトコルを検討することである。

B. 研究方法

超音波検査を用いた乳がん検診のあり方及びその精度評価・効果検証の方法について、文献的な検討に加えて当該領域の研究者との意見交換などを行うことにより、超音波検査を用いた乳がん検診に関する研究課題のあり方について検討した。

以下の3点について検討を加えた。第1に、超音波検査を用いた乳がん検診について、検査方法、機器の仕様、検診システムなどを標準化するための方法と手順。第2に、マンモグラフィと超音波検査の精度を比較して、年齢やリスクに応じた最適な検診方法を解明するための方法と手順。そして第3に、超音波検査を用いた乳がん検診(40歳代を対象)の死亡率減少効果を RCT により検証するための方法と手順である。

これらについて検討した結果をもとに、試案を作成した。

(倫理面への配慮)

本研究は、超音波検査を用いた乳がん検診に関する研究課題のあり方について、有識者らとの議論を通じて検討するものであり、個人情報やヒト生体資料を扱うものではなく、特定の個人を観察や介入の対象とするものでもない。したがって、倫理面の特段の配慮には該当しない。

C. 研究結果

戦略的アウトカム研究では、研究事業を通じて達成すべきアウトカムに関して、適切な指標をもとに数値目標を提示することを求めている。本研

究課題で目指すアウトカムは、2つある。第1に、超音波検診を用いた乳がん検診の体制づくりとその普及により、受診者における乳がん死亡率を3割減らすことである。第2に、年齢・リスクに応じた乳がん検診の手法を確立して、60%以上の高受診率を国全体で達成することにより、増加を続けている乳がん死亡を減少に転じさせることである。

これらを達成するため、今後5年間で以下の研究事業を実施することを提言する。

(1) 超音波検査を用いた乳がん検診の標準

化・マニュアル作成(1年目)

超音波検査機器の仕様基準を設定し、撮影技術及び読影技術を標準化し、検診における診断基準を確立し、さらに検診結果の報告と集計をシステム化して、そのマニュアルを作成する。

そのため、10名程度の研究者による研究班を組織して、協議・検討を進める。上記の検討結果については、これら研究者が所属する(または関連する)施設で実際に試行することにより、その妥当性・実用性を検証して、さらなる改良を加えたうえで全国に普及させる。

この課題については、厚生労働省がん研究助成金「乳がん検診の精度及び効率の向上に関する研究(主任研究者:大内憲明・東北大学大学院教授)」班において現在検討が進められている。それをもとに集中的に研究を行えば、1年間で十分な成果が得られるものと思われる。

(2) 超音波検査を用いた乳がん検診の有効性

評価に関する RCT (2-5 年目)

40 歳代の女性約 6 万名を対象に、マンモグラフィ検診 (隔年) 受診群と超音波検査 (毎年)・マンモグラフィ検診 (隔年) 群とのいずれかに無作為に割付ける。割付は、個人単位ではなく、集団 (市町村) を単位として行う。

本研究助成 5 年間のうち、介入を 2 年目から 5 年目までの 4 年間実施する。この間、両群ともマンモグラフィ検診を 2 回受けるが、この費用は行政経費より充てるものとする。超音波検査 (毎年)・マンモグラフィ検診 (隔年) 群では、超音波検査を毎年 1 回ずつ合計 4 回受けるが、この費用は研究費より充てるものとする。

研究上の主要アウトカムは乳がん死亡率である。それを検証するため、マンモグラフィ検診 (隔年) 群と超音波検査 (毎年)・マンモグラフィ検診 (隔年) 群の双方で、乳がん罹患率・同死亡率・その他疾患の死亡率などを調査する。調査期間は、上記の介入期間 4 年間と、その後の追跡期間 (最低 4 年間) とする。追跡期間中の検診受診については、対象者各自の任意とし、その経費が研究費から支払われることはない。

研究事業の実施にあたって、検診・精検・治療 (初期治療・慢性期治療・末期治療) などに要する費用を実測する。そのうえで、費用効果分析を行う。

がん検診の死亡率減少効果を検証するための RCT が適切に実施されるには、研究対象者のコンプライアンスが十分に高いことが求められる。その質が高く評価されている欧米の RCT では、検診群に割り付けられた対象者のうち 70% 以上が実際に検診を受診している。本研究を実施するにあたって、研究対象者における受診率をその

レベルにまで高めるための取り組みが求められる。

(3) 超音波検査を用いた乳がん検診の精度評

価 (2-5 年目)

前項の RCT データを用いて、超音波検査を用いた乳がん検診の精度を評価する。第 1 に、マンモグラフィ検診 (隔年) 群と超音波検査 (毎年)・マンモグラフィ検診 (隔年) 群との間で、要精検率・乳がん発見率・発見がんの進行度分布などを比較する。これらの課題を 2・3 年目に実施する。

第 2 に、上記 RCT の実施地区において、地域がん登録などとデータをリンケージして、感度・特異度を両検査の間で比較する (4・5 年目まで追跡を要する)。さらに乳がんリスク別 (家族歴・既往歴などの危険因子別、乳房の密度レベル別) に、要精検率・乳がん発見率・発見がんの進行度分布・感度・特異度などを比較して、リスクに応じた最適な検診方法を明らかにする。

D. 考察

欧米先進国の大半で乳がん死亡率が減少している一方で、わが国の乳がん死亡は増加を続け、2004 年の乳がん死亡者数は初めて 1 万人の大台を突破した。現在、第 3 次対がん総合戦略は「がんの罹患率と死亡率の激減」を目指して行われており、また健康フロンティア戦略は「女性のがん緊急対策」を重点課題の 1 つに掲げているが、増加を続ける乳がん死亡を減少へと転じるための方策を確立することこそ、これら戦略が成功を収めるための前提となる。そのためには、効果的かつ効率的でしかも精度の高い乳がん検診システムを構築し、その受診率を十分に高くすることが

求められている。本研究課題は、その要請に応えようとするものである。

すでに述べたように、乳房の密度や好発年齢などの点で、日本人の乳がんには欧米人と異なる特徴がある。したがって欧米で得られたエビデンスをそのままわが国に適用するには限界がある。むしろ日本人に対する乳がん検診のあり方を決めるには、日本人でのエビデンスが不可欠となる場合もある。超音波検診は日本で初めて試みられたものであり、その有効性に関するエビデンスは、まさに日本で作られ、世界へ発信されなければならない。このことは、わが国の国際貢献という点でも重要な意義がある。なぜなら、アジア諸国でも乳がんは増加しており、そのパターン（dense breastが多いこと、40歳代で罹患が多いことなど）は、日本と共通しているからである。したがって日本で超音波検診のエビデンスとシステムを確立することは、アジア諸国にも貢献することであり、その意義は大きい。

現在わが国では、がん検診受診率の低迷という問題を抱えている。欧米各国で広く行われている3種のがん検診（子宮頸部・乳房・大腸）のいずれでも、欧米の受診率はわが国とは比べものにならないほど高い。そこで、わが国のがん検診受診率を欧米並みのレベルに引き上げるための方策が求められている。このことにも、本研究課題は貢献できると思われる。なぜなら、このRCTを成功させるには、70%程度の受診率を確保することが必要だからである。したがって、このRCTを通じて考案され検証される受診率向上策を全国に普及することができれば、検診受診率の飛躍的な向上が期待できる。

これまで、わが国では数万人規模のRCTが行われることはなかった。その原因として、研究費用が巨額に及ぶこと、研究協力者からの同意取得が困難であることなど、様々な問題が指摘されて

きた。それらは、それぞれに事実ではある。しかし、いつまでもRCTのできない国であり続ける訳にはいかない。数万人規模のRCTを実施することの困難性は現実的に認めたくえて、その問題を1つずつ解決して、このプロジェクトを成就させるべく、今後さらに検討を深めるものである。

E. 結論

乳がん死亡は、欧米ではすでに減少しているにも関わらず、わが国では増加の一途をたどっており、効果的な乳がん対策の確立が求められている。

乳がん検診の標準的手法であるマンモグラフィ検査は、乳腺密度が高い乳房（dense breast）での発見精度が低い。dense breastは50歳未満に多く、欧米人より日本人に多い。しかも欧米と異なり、日本人女性の乳がん罹患は40歳代をピークとしている。

一方、超音波検査はdense breastでの発見精度が高いことから、超音波検査を乳がん検診に導入する試みが始まっている。しかしながら、超音波検査機器の仕様や撮影技術及び読影技術は標準化されておらず、その有効性（死亡率減少効果）も検証されていない。

本分担研究では、受診者における乳がん死亡率の3割減少を目標として、40歳代の女性約6万名を対象に、マンモグラフィ検診（隔年）受診群と超音波検査（毎年）・マンモグラフィ検診（隔年）群との間で、乳がん死亡率減少効果を検証するランダム化比較試験（RCT）のプロトコール骨子を提案した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

厚生科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

戦略的アウトカムに関する研究

分担研究報告書

がん患者及び介護者の生活の質（QOL）向上を目指すアウトカム研究の提案

分担研究者

辻 一郎 東北大学大学院医学系研究科・教授

研究協力者

土屋 了介 国立がんセンター中央病院 副院長

研究要旨

国民の約3分の2が終末期には在宅での療養を希望しているにもかかわらず、わが国の在宅緩和ケアは十分普及しておらず、がん死亡者のうち在宅で最期を迎える者は約6%に過ぎない。また、がん患者に対する鎮痛治療も未発達・未普及であり、わが国のがん患者の生活の質（Quality of Life: QOL）は欧米各国と比べて低いと言わざるを得ない。

がん患者の生活の質（QOL）向上を目指す支援方法を開発して、その効果を実地に検証するために、地域における緩和ケアサービス利用率の改善と在宅死を希望する末期がん患者における在宅死亡割合の増加に向けた支援（地域緩和ケアコンサルテーションチームの地域介入）を実施して、その有効性を検証するためのアウトカム研究のあり方を提案した。

A. 研究目的

わが国では第1次ベビーブーム世代が死亡年齢に達する2030年頃まで、死亡者数が増加し続ける。特に、がんによる年間死亡者数は、2000年（平成12年）の29.5万人から、2010年（平成22年）に41万人、2020年（平成32年）に49万人、そして2030年（平成42年）には55万人へと急速に増えていくことが予想されている。

平成12年に行われた意識調査によると、国民の約3分の2が終末期には在宅での療養を希望している。しかしながら、わが国の在宅緩和ケアサービスは欧米に遅れをとっており、現実にはがん死

亡者のうち在宅で最期を迎える者は約6%に過ぎない。そして療養期間を通じて緩和ケアサービスを利用することのできる患者の割合は1割未満と著しく低い。しかも、わが国における鎮痛薬消費量は先進国中最低であり、がん患者の痛みのケアが十分行われているとは言い難い。これらの結果として、わが国のがん患者の生活の質（Quality of Life: QOL）は欧米各国と比べて劣っているとよわざるを得ない状況にある。それに対して、欧米諸国では様々な取り組みの結果、緩和ケアサービスを受ける患者の割合は3割以上と高

く、在宅での療養・死亡割合が増加している国もある。

がん患者のQOLを高めるには、ホスピス・緩和ケア病棟といった専門的緩和ケアサービスを整備するだけでなく、積極的な治療を行っている時期から症状軽減のための緩和ケアを提供することが必要である。一方、在宅医療においては、各種の在宅介護サービスや訪問看護サービスが整備されてきており、保健・医療・福祉・介護のネットワークの先駆的事例が生まれつつあるが、その実態はまだ明らかではなく、「在宅緩和ケアサービスにおける質の向上」は国家的な健康課題である。

在宅がん患者の生活を支えるためには、医師や看護師のみならず、ソーシャルワーカー、介護福祉士や作業療法士・理学療法士、ボランティア、介護支援専門員を含む多職種スタッフによる患者との関わり合いが必要であるため、がん患者に対する在宅緩和ケアの知識や経験を持った多職種スタッフの育成が急務である。

そこで本研究では、(1) 地域における緩和ケアサービス利用率の増加、(2) 在宅死を希望する末期がん患者における在宅死亡割合の増加、という2つのアウトカムの達成を目的とする支援を実施して、その有効性を検証するためのアウトカム研究のあり方を提言する。

B. 研究方法

緩和ケアを地域全体に普及させるための方法及びその効果を検証するための方法について、文献的な検討に加えて当該領域の研究者との意見交換などを行うことにより、この課題に関するアウトカム研究のあり方について検討した。

そのなかで特に、がん患者に対する緩和の意味合いを拡大することの重要性について検討した。緩和ケアと言えば、従来は末期がん患者を対象と

する意味合いが強かった。しかし、最近の世界保健機関（WHO）の提言や欧米での状況を見ると、緩和ケアはあらゆる段階（診断・手術・化学療法・放射線療法など）のがん患者に対して行われるべきものとされている。その意味では、診断・初期治療・維持期・末期のあらゆる時期において、がん患者の生活の質を少しでも改善しようとする取り組み全てが緩和ケアの構成要素であると捉えることができる。本研究では、その立場から緩和ケアのあり方について検討を行うものである。

その立場のもと、本研究では地域におけるがん患者が必要に応じて緩和ケアサービスを受けて、希望する場合には在宅死を迎えられるような支援体制を組織することを目標とした。そこで本研究における主要アウトカムを、がん患者における緩和ケア利用率とがん死亡者における在宅死亡者の割合という2つの指標として、それぞれ現状数値よりも倍増させることを目指して、地域緩和ケアコンサルテーションチームによる地域介入研究を企画した。

これらについて検討した結果をもとに、試案を作成した。

（倫理面への配慮）

本研究は、がん患者の生活の質（QOL）向上を目指すアウトカム研究のあり方について、有識者らとの議論を通じて検討するものであり、個人情報やヒト生体資料を扱うものではなく、特定の個人を観察や介入の対象とするものでもない。したがって、倫理面の特段の配慮には該当しない。

C. 研究結果

本研究プロトコルは、地域緩和ケアコンサルテーションチームの介入により、その地域における緩和ケア利用率の倍増と対象患者における在宅死亡割合の倍増を目指すものである。

本研究は、がん患者約 5000 名を対象とする規模で実施する。研究デザインは、2 次医療圏を単位とするランダム化比較試験（RCT）である。

介入地区では、地域がん診療連携拠点病院が中心となって地域緩和ケアコンサルテーションチームを組織する。同チームは、当該医療圏の医療施設（急性期病院、一般診療所、在宅療養支援診療所など）を対象として、あらゆる段階（診断・手術・化学療法・放射線療法など）のがん患者に対する緩和ケアの実施方法に関する教育プログラムを提供するとともに、個々の臨床事例に関するコンサルテーションを行う。さらに地域緩和ケアコンサルテーションチームは、関連施設に対して IT によるケア支援を行う。具体的には、患者データベースシステムの構築により関連施設が在宅がん患者に関する情報を共有化するとともに、緩和ケア達成目標をフィードバックしながら在宅緩和ケアを進めるものである。

なお対照地区では、従来通りのがん治療を実施するものとする。

主要評価項目は、(1)その地域において緩和ケアを受けたがん患者の割合、(2)がん死亡者における在宅死亡者の割合である。副次評価項目は、ケア達成目標の達成率、在宅療養の継続率、患者の痛みや吐き気などの症状頻度や QOL 得点である。

上記の教育プログラム、緩和ケア達成目標、そして IT 支援の具体的方法については、これらを標準化するため研究リーダーが作成するものとする。研究リーダーは、これらを地域がん診療連携拠点病院に提供するとともに、必要な教育・研修を実施する。

標記介入を 3 年間実施して、これら評価項目を介入地区と対照地区との間で比較することにより、地域緩和ケアコンサルテーションチームによる地域介入の有効性を評価する。

D. 考察

わが国では、今後 10 年間で、がん死亡者が急増する。これと並行して、わが国の医療提供体制は、病院ケアから地域ケアへ移行しようとしている。それらを受けて、平成 18 年度診療報酬改定では、高齢者が住み慣れた家庭や地域で療養しながら生活を送れるよう、身近な人に囲まれて在宅での最期を迎えることも選択できるよう、診療報酬上の制度として新たに在宅療養支援診療所が設けられた。さらに、がん対策推進アクションプラン 2005 において「がん在宅療養・終末期医療の環境・基盤整備」ががん対策推進戦略アプローチとして掲げられるなど、緩和医療・在宅医療の普及や環境整備が重要な課題となっている。本研究課題は、その要請に応えようとするものである。

高齢化に伴うがん患者数の増加、死亡率低下、また核家族化や介護をする家族の高齢化、家族形態の多様化、少子化による生産年齢人口の減少等により、欧米諸国の中には、緩和ケアを受けている患者の割合や在宅死亡割合が低下し始めた国々もある。また他の先進国でも、人口高齢化に伴って、高齢化によるがん患者数の増加と緩和ケア対象者の増加が予想されている。そこで、先進国の中で最も高齢化が進みながら緩和ケアの普及が最も遅れたわが国における緩和ケア対象患者に対する対応が、世界中から注目されている。したがって、より良い緩和ケアの方法を開発して、その効果に関するエビデンスを世界に発信することは、わが国の国際貢献のうえでも重要な意義がある。

現在わが国は、医療費の増大という問題を抱えている。その原因の 1 つが人口高齢化に伴う死亡者数の急増というものである。死亡前 1 ヶ月の「終末期医療費」は約 9000 億円（2002 年度）と

推定されている。今後年間死亡者数は2万人ずつ増加することが予想されており、それが医療費増加の要因の1つとなっている。それに対して、国民が望む在宅での療養・最期の実現が可能になれば、終末期医療費を約5000億円削減できるとの推測が発表されている。本研究を通じて考案され検証される在宅死亡割合の向上策を全国に普及させることができれば、医療費適正化の面からも意義が大きい。

本研究課題により得られるエビデンスをもとに、急性期病院、ホスピス・緩和ケア病棟、在宅医療・介護サービスの連携がさらに進み、がん患者のQOLの改善が進むこと、そして健全な加齢と健やかな終末を迎えられる社会の構築が実現することを切に期待するものである。

E. 結論

国民の約3分の2が終末期には在宅での療養を希望しているにも関わらず、わが国の在宅緩和ケアは十分普及しておらず、がん死亡者のうち在宅で最期を迎える者は約6%に過ぎない。また、がん患者に対する鎮痛治療も未発達・未普及であり、わが国のがん患者の生活の質(Quality of Life: QOL)は欧米各国と比べて低いと言わざるを得ない。

がん患者の生活の質(QOL)向上を目指す支援方法を開発して、その効果を実地に検証するために、地域における緩和ケアサービス利用率の改善と在宅死を希望する末期がん患者における在宅死亡割合の増加に向けた支援(地域緩和ケアコンサルテーションチームの地域介入)を実施して、その有効性を検証するためのアウトカム研究のあり方を提案した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

厚生科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

戦略的アウトカムに関する研究

研究協力者研究報告書

AIDS 発症予防のための戦略研究の提案

分担研究者

福原 俊一 京都大学大学院医学系研究科・教授

研究協力者

木村 哲 国立国際医療センターエイズ治療研究開発センター・センター長

研究要旨

HIV 感染者から AIDS を発症する患者の数は、欧米等先進諸国ではすでに軒並み減少しているにも関わらず、わが国では増加の一途をたどっており、効果的な AIDS 発症予防対策の確立が求められている。

欧米等先進諸国で AIDS 発症者数が減少した背景には、HIV 感染者を早期に発見し、多剤併用療法(HAART)等の著明な AIDS 発症予防効果が認められる治療を実施する体制が整備されていることがある。一方、先進国では異例のことに AIDS 発症者数が増加しているわが国では HIV 感染症の検査の普及が遅れており、AIDS を発症してから HIV 感染に気づくケースが依然として多い。その結果わが国の国民は、常に HIV 感染症に気づかない感染者からの感染拡大の危機に瀕している。さらに感染者は、著明な AIDS 発症予防効果がある治療法が存在するにもかかわらず、それを受ける機会を逸している状況にある。

本研究では、HIV 新規感染者及び AIDS 発症者を減少させることを目的に、性的活動性の高い年齢層の国民及び男性同性愛者を対象に、効果的な啓発普及・広報戦略を策定・実施し、HIV 抗体検査受検者数・AIDS 発症者数を指標としてその効果を検証する研究のプロトコール骨子を提案した。その予防のための基本的シナリオは、「HIV 感染の早期発見と早期ケア/治療を促すこと」である。

A. 研究目的

AIDS は、HIV（ヒト免疫不全ウイルス）に感染して起こる疾患で、感染により免疫系が破壊されて、様々な感染症や悪性腫瘍に罹患する悲惨な疾患である。HIV に感染した場合、症状が現れるまでの無症候期間は 6 カ月から

15 年以上（平均 10 年）に及び、その間、性行為などによって他人感染させる期間が長期に続く。無症候期間を過ぎると、免疫不全の症状を呈し、AIDS が発症するが、発症した AIDS 患者を完全に治療するために有効な薬剤は未だ存在しない。

HIV 感染症/AIDS は、1981 年に報告されて以来、瞬く間に全世界に拡大し、これまでに 7000 万が罹患し、3000 万人が死亡している。現在でも、途上国を中心に拡大を続け、最近では、膨大な数の人口を要する中国やインドで AIDS 患者が急増し、大きな社会問題となっている。

一方、欧米等先進国では、HIV 感染者数の増加は必ずしも食い止められていないものの、治療薬の飛躍的な進歩により、新規に AIDS を発症する患者や、AIDS で死亡する患者の数は著しく減少している。米国では、1981 年以来増加し続けた AIDS 患者の数は、年間 2 万人を越えるまでに増加したが、1993 年を境に減少に転じ、やや遅れて死亡者数も減少に転じた (図 1)。

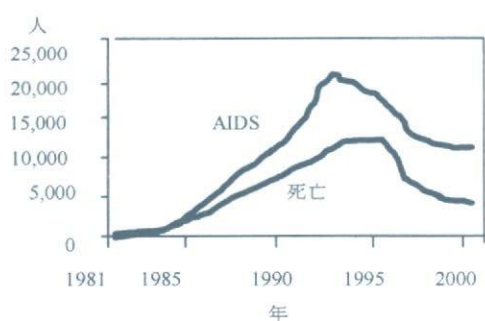


図 1. 米国における AIDS 患者数と死亡者数の推移

わが国では、毎年 HIV 感染者・AIDS 患者の報告数が増加し 2004 年の 1 年間で新たに感染が確認された HIV 感染者数は 780 人、新規 AIDS 発症者は 385 人と初めて 1,000 件を超えた (図 2)。

2005 年の 4 月には HIV 感染者 6,734 人、AIDS 患者 3,336 人を数え、その累積報告数は 1 万人を超え、年間の報告数には歯止めがかからない状況にある。さらに、わが国の AIDS

患者の約 30%が、AIDS を発症して初めて HIV 感染に気づくという事実から、この HIV 感染者数には HIV 検査を実施されず、感染者自身 HIV の感染に気づいていない無症候期にある患者の多くが算定されていない可能性が高いと指摘され、その数は、報告数の 4 倍に達すると推定するものもある。

新規に AIDS を発症する患者数が減少しつつある先進諸国にあって、わが国を特異な存在としているのが、新規 AIDS 発症者あるいは AIDS 患者の持続的な増加である。わが国以外の先進諸国に AIDS を発症する患者数の減少をもたらしたものは、HIV 抗体検査の普

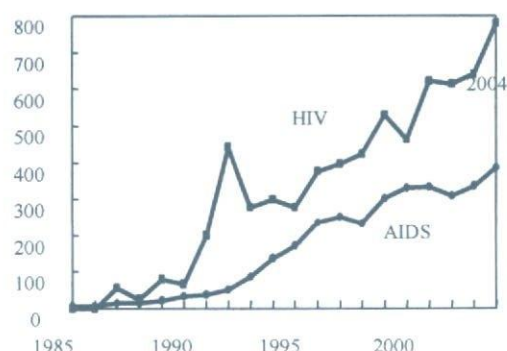


図 2. わが国における新規 HIV 感染者及び新規 AIDS 発症患者報告数の推移

及と治療法の進歩である。HIV 検査の普及により、HIV 感染症は早期に発見され、発見された HIV 感染症患者は、多剤併用療法 (HAART) など、発症予防に極めて有効な治療法によって治療される。その効果は、B 型・C 型肝炎の治療成績を大きく上回る驚くべきものである。その結果、HIV 感染症は完全には治癒しないものの、AIDS の発症や死亡、性的接触による感染の拡大を予防することが出来るようになったのである。一方、わが国では、HIV 抗体検査の普及が不十分であるため、大部分の患者は AIDS を発症して初めて、

HAART を受けることとなる。AIDS を発症してから HAART はある程度奏功するが、その効果は発症前と比較して、明らかに劣る。さらに、HIV 抗体検査と HAART により本来防げるべき 2 次感染による新たな感染者の発生を防ぐことが出来ない。すなわち、わが国の国民は、常に HIV 感染症に気づかない感染者からの 2 次感染の危機に瀕している。さらに感染者は、著明な AIDS 発症予防効果がある治療が存在するにもかかわらず、それを享受する機会を逸している状況にある。

このような状況の中で、2005 年度には「エイズ予防指針」の見直しが行われた。それによると、①国や自治体、エイズ予防財団等の役割の明確化が提唱され、②感染者本人の予後改善と感染拡大の抑制のために HIV 抗体検査体制の更なる整備を促進することが盛り込まれ、③最善の医療を提供し、患者の性行動の変容を促進するために、各都道府県に中核拠点病院がおかれることとなったのである。

本研究の目的は、HIV 新規感染者及び AIDS 発症者を減少させる上で、新たに改定された「エイズ予防指針」が効果的に実施されるための具体的な方策の有効性を検証する研究のプロトコールの骨子を提案することにある。

B. 研究方法

文献的な検討に加えて当該領域の研究者との意見交換を行うことにより、HIV 新規感染者及び AIDS 発症者を減少させる上で効果的な方策に関する研究課題のあり方について検討した。

以下の 6 点について検討を加えた。

- ① HIV 治療薬及びワクチンの開発
- ② HIV 共同研究のためのインフラの整備
- ③ 効果的な広報戦略

④ 男性同性愛者への介入研究事業

⑤ 若年者への介入研究事業

⑥ 行動変容のための介入方法

これらについて検討した結果をもとに、試案を作成した。

(倫理面への配慮)

本研究は、有識者らとの議論を通じて検討するものであり、個人情報やヒト生体資料を扱うものではなく、特定の個人を観察や介入の対象とするものでもない。したがって、倫理面の特段の配慮には該当しない。

C. 研究結果

1. ヒアリングの結果

1) HIV 治療薬及びワクチンの開発

HIV 治療薬

近年の HIV 治療薬の進歩が確認された。米国では、1981 年以降 AIDS による死亡数が次第に増加し、1994 年には 25 歳から 44 歳までの人口 10 万あたりの死亡数が約 40 人にまで増加した。しかし、HAART 等の多剤併用療法の開発により、その死亡数は、人口 10 万あたり約 10 人まで低下している。未解決の問題点は、

- i. 体内からウィルスを完全に除去できないこと、それによる治療の長期化と経済的負担
- ii. 薬剤耐性ウィルスが出現する可能性があること
- iii. 副作用の頻度が高いことであった。

したがって、現在のところ未解決の問題点があるにしても、有効な治療法が存在する。

HIV ワクチン

HIV ワクチンの開発は精力的に行われている。また、HAART 等の多剤併用療法に関する未解決の問題点により、その開発は重要である。一方、臨床試験ではまだ有効性が確認されたものはなく、多くの研究は未だ実験室レベルであり、よほどのパラダイムシフトが無い限り、実用化への道は遠い。したがって、ワクチン開発は「新たに改定された『エイズ予防指針』が、HIV 新規感染者及び AIDS 発症者を減少させる上で効果的に実施されるための具体的な方策の効果を検証する研究」には合致しないものと考えられた。

2) HIV 共同研究のためのインフラの整備

新たに改定された「エイズ予防指針」では、国に「目標の達成度合いや成果の評価を行うこと」を、地方公共団体には「定期的に主要施策の実施状況等を評価すること」を求めている。

一方、研究者からは、全国のエイズ拠点病院との共同研究の実施や、他国との連携や共同研究を可能にするような Clinical Trial Unit の必要性が求められた。

後者は、将来重要な役割を担う組織となりうるものと考えられたが、戦略研究に合致する具体的な研究内容は示されなかった。そこで、現時点では、新たに改定された「エイズ予防指針」では、国や地方公共団体に求められる評価を可能にするインフラとして、アウトカムデータを収集し蓄積する HIV アウトカムセンター（仮称）の整備が優先するものと考えられた。このようなデータセンターを母

体に、将来 Clinical Trial Unit を構築することも一つの方策と考えられるが、Clinical Trial Unit の構築を主目的とすることは、戦略研究の趣旨には合致しないものと考えられた。

3) 効果的な広報戦略

HIV 新規感染者及び AIDS 発症者を減少させる上で効果的な広報戦略について、昨年度環境省が行い大成功を収めた「クールビズ」の手法を参考にすべきものと考えられた。すなわち、短期間に、多方面から、シンプルなメッセージを国民に送るという手法である。

その内容に関する原則は、

重要テーマ：

性感染症教育（性教育ではない）

キーワード：

Know the AIDS

特に、HAART の実態とエイズ発症のメカニズムについて

留意点：

不安を醸成しない情報提供

告知ではなく、「エイズ」に接してもらうという姿勢

タッチポイント視点での性感染症教育等が提案された。

4) 男性同性愛者への介入研究事業

HIV 感染症の感染経路の約 60%、AIDS 患者の感染経路の 37%は、男性同性愛者間であった。

ここでは特に、NPO を通じた不適切（防御不十分）な性的接触から適切な性的接触への行動変容を促す介入に関する成果が示された。具体的には、コンドームの使用である。

わが国の男性同性愛者コミュニティの特色として、

- i. 男性同性愛者コミュニティの閉鎖性
- ii. 多数の小規模な男性同性愛者コミュニティが分散して存在する→多くの男性同性愛者にとって AIDS は身近なものではない。
- iii. 多くの男性同性愛者は両性間の SEX も行っている→異性への感染拡大などが指摘された。

5) 若年者への介入研究事業

性行動の若年化により、若年層の HIV 感染症、AIDS 患者が、女性クラミジア感染症と共に急増する可能性が高い。

高校生・中学生を対象にした WYSH プロジェクトの結果

- i. 性感染症及び HIV 関連情報の知識の向上に伴い、コンドームの使用に代表される予防行動が促される
- ii. 性感染症及び HIV 関連情報の知識の向上に伴う性経験率の増加は見られないことが提示された。

6) 行動変容のための介入方法

現在のところ、HIV に関する行動変容のための介入方法について確立されたものはない。糖尿病等の生活習慣病患者の行動変容を促進する活動結果を踏まえた HIV 抗体検査を促すための方策が、以下の様に提言された。

- ① HIV 抗体検査を特殊な検査と位置づけない
- ② 献血時検査の有効な利用
- ③ 医療機関での採血時に同時に検査する場合の同意の簡略化
- ④ 医師が、検査の受診を積極的に薦める。

- ⑤ 本人のみに結果が知らされる体制の整備
→確実に個人情報保護されること
が提案された。

2. 研究のプロトコール骨子

以上の、ヒアリングの結果を踏まえ、以下の2課題を策定した。

1) 課題 1

課題名：

男性同性愛者を対象とした HIV 新規感染者及び AIDS 発症者を減少させるための効果的な啓発普及戦略の開発

アウトカム：

戦略的アウトカム研究では、研究事業を通じて達成すべきアウトカムに関して、適切な指標をもとに数値目標を提示することを求めている。本研究課題で目指すアウトカムは、以下の2つである。

- ・ HIV 抗体検査受検者を2倍に増加させる。
- ・ AIDS 発症者数を25%減少させる。

対象：

首都圏及び阪神圏で行動する男性同性愛者(以下、MSM と略す)

主要評価項目：

- i. 医療機関・保健所・検査相談所における HIV 抗体検査受検者数と HIV 感染者数の年次推移
- ii. 在宅 HIV 抗体検査を実施した者の数と HIV 感染者数の年次推移
- iii. エイズ発症者数の年次推移

方法の概略：

1年に1度集中的(2-3ヶ月程度)に啓発普及活動を行い、かつ、阪神圏では希望者に対し在宅(郵送)HIV抗体検査を実施する。活動後1年間の医療機関・保健所・検査相談所でHIV抗体検査を受けた者及び在宅HIV抗体検査を実施した者の数と、HIV感染者及びAIDS発症者の数を月ごとに測定。啓発普及活動は、4年間毎年実施し、HIV抗体検査受検者数とAIDS発症者数を毎年経時的に測定することによりその持続効果、蓄積効果を検証する。同時に、以下の調査を行う。

- i. HIV抗体検査を実施した者に対してアンケート調査を行い、行動変容に対する効果とその要因を検証
- ii. 在宅HIV抗体検査受検者の意識調査を実施し、在宅HIV抗体検査の有効性と危険性を検証。
- iii. 首都圏と阪神圏の推移の比較及び両地区内の経年推移の比較により在宅HIV抗体検査の効果を検証

2) 課題2

課題名：

都市在住者を対象としたHIV新規感染者及びAIDS発症者を減少させるための効果的な広報戦略の開発

アウトカム：

本研究課題で目指すアウトカムは、以下の2つである。

- ・ HIV検査受診者を2倍に増加させる。
- ・ AIDS発症者数を25%減少させる。

対象：

東京23区に在住する男女

主要評価項目：

- i. 医療機関・保健所・検査相談所におけるHIV抗体検査受検者数とHIV感染者数の年次推移
- ii. 在宅HIV抗体検査を実施した者の数とHIV感染者数の年次推移

方法の概略：

1年に1度集中的(2-3ヶ月程度)に広報キャンペーンを行い、活動後1年間の医療機関及び保健所・検査相談所でHIV抗体検査を受けた者、在宅HIV抗体検査を実施した者の数とHIV感染者及びAIDS発症者の数を月ごとに測定。広報活動は、4年間毎年実施し、HIV抗体検査受検者数を毎年経時的に測定することにより、広報キャンペーンの持続効果、蓄積効果を検証する。同時に、在宅HIV抗体検査受検者の意識調査を実施し、在宅HIV抗体検査の有効性と危険性を検証する。

3. 広報戦略の策定について

広報戦略は、以下の要件を満たすものとする。

- ①毎年、期間集中的(2-3ヶ月程度)に、同一のメッセージを多方面から発すること。
- ②2つのアウトカムの達成を目的とすること。
- ③不安を醸成しない情報提供であること。
- ④告知ではなく、“AIDS”に接してもらうという姿勢にもとづいた情報提供であること。
- ⑤対象に応じた情報提供であること。

研究リーダーは、以上の要件を考慮の上、使用するメディア、メッセージ、広報の時期を、含む広報戦略を策定する。

4.アウトカム情報収集体制の整備

新たに改定された「エイズ予防指針」では、国に「目標の達成度合いや成果の評価を行うこと」を、地方公共団体には「定期的に主要施策の実施状況等の評価すること」を求めている。

研究実施団体は、両研究課題のアウトカム評価を可能にするインフラとして、アウトカムデータを収集し蓄積する HIV アウトカムセンター（仮称）を整備する。研究リーダーは、HIV アウトカムセンターと当該地域の医療機関、保健所、在宅 HIV 抗体検査実施企業等とのネットワークを構築し、HIV アウトカムセンターが収集するデータを定義する。

HIV アウトカムセンターに蓄積されたデータは、個人情報の保護に留意の上、研究者の要請に基づいて広く公開されるものとする。

D. 考察

HIV 感染症/AIDS 予防のための戦略研究では、その予防のための基本的シナリオを、「HIV 感染の早期発見と早期ケア/治療を促すこと」とした。そのため、目指すアウトカムを、

- ・ HIV 抗体検査受検者を 2 倍に増加させる。
- ・ AIDS 発症者を 25%減少させる。

の 2 点とした。

AIDS 発症患者の 30%が、その発症まで HIV 感染症と診断されていなかったことから、その感染が確認されていない潜在的な HIV 感染

者は多く存在すると考えられている。その数は、報告感染者数の約 4 倍とも推定されており、HIV 抗体検査受検者の増加に伴い、HIV 感染者数は見かけ上、増加するものと予想される。したがって、AIDS 予防のための戦略研究目指すアウトカムとして、HIV 感染者数を用いることは不適切と考えられた。

また、HIV 感染を予防する手段として、適切な性行動（例えばコンドームの使用）を促進することが重要である。この点にかんしては、これまでの優れた介入研究が存在するため、「AIDS 予防のための戦略研究」では、HIV 感染を予防する手段として有効である「HIV 感染の早期発見と早期ケア/治療を促すこと」を採用した。

E. 結論

治療薬の飛躍的な進歩により、欧米等先進国では、1993 年を境に新規に AIDS を発症する患者や、AIDS で死亡する患者の数は著しく減少している。一方わが国では、毎年 HIV 感染者・AIDS 患者の報告数が増加しており、効果的な HIV 感染・エイズ発症対策の確立が求められている。

わが国の HIV 感染症の感染経路の約 60%、AIDS 患者の感染経路の 37%は、男性同性愛者間であり、その数は増加傾向にある。また、性行動の若年化により、若年層の HIV 感染症、AIDS 患者が、女性クラミジア感染症と共に急増している。これらを対象とした、「タッチポイント視点での性感染症教育」は有効な手段であり、現在も優れた介入事業が行われつつある。

一方、医療関係者を含む一般国民の HIV 感染症への理解は乏しく偏見すら存在し、このことが、男性同性愛者あるいは若年層への行

動変容を促す介入研究事業の妨げになっている。そこで、最も大きな問題となっている男性同性愛者を対象とする研究（課題1）と共に、男性同性愛者あるいは若年者を取り巻く一般国民を対象とする研究（課題2）を提案した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし