

Table 2 Multivariate correlates of attempted suicide

	Ever attempted suicide											
	Males						Females					
	Unadj. OR	95% CI	P	Adj. OR	95% CI	P	Unadj. OR	95% CI	P	Adj. OR	95% CI	P
Age group												
15-19	1.00						1.00		<0.01	1.00		<0.01
20-24	0.73	0.43-1.25	0.25				0.54	0.35-0.83	0.47	0.30-0.74		
Sexual orientation												
Heterosexual	1.00		<0.01	1.00		<0.01	1.00		0.12	1.00		0.86
Homosexual/Bisexual/Other	6.63	3.24-13.55		5.98	2.65-13.48		2.08	0.83-5.21	1.10	0.39-3.09		
Experienced school bullying												
No	1.00		<0.01	1.00		<0.01	1.00		<0.01	1.00		<0.01
Yes	5.29	3.05-9.16		5.33	2.98-9.56		2.31	1.58-3.39	2.19	1.46-3.29		
Ever used drugs												
No	1.00		<0.01	1.00		<0.01	1.00		<0.01	1.00		<0.01
Yes	3.52	2.06-6.02		3.12	1.70-5.73		3.27	2.10-5.09	2.47	1.52-4.02		
Smoking in lifetime												
Never/rarely	1.00		0.30				1.00		<0.01	1.00		<0.01
Occasionally/Regularly	1.79	0.60-5.35					3.17	1.38-7.28	2.22	1.33-3.69		
Drinking in lifetime												
Never/rarely	1.00		0.46				1.00		0.20	1.00		0.38
Occasionally/Regularly	0.57	0.12-2.61					1.50	0.20-11.63	1.29	0.73-2.26		
Unwanted sex in lifetime												
No	1.00		<0.01	1.00		0.03	1.00		<0.01	1.00		0.40
Yes	2.69	1.55-4.65		2.03	1.12-3.84		1.92	1.31-2.81	1.20	0.78-1.83		
Diagnostic STI in lifetime												
No	1.00		<0.01	1.00		0.02	1.00		0.28			
Yes	4.25	2.08-8.18		2.94	1.23-7.02		1.41	0.76-2.62				
Ever received money for sex												
No	1.00		0.01	1.00		0.49	1.00		<0.01	1.00		0.20
Yes	3.06	1.31-7.14		0.67	0.21-2.12		2.76	1.40-5.47	1.64	0.77-3.49		
Self-esteem (median 33)												
Low	1.00		0.06	1.00		<0.01	1.00		0.25	1.00		0.59
High	0.58	0.33-1.01		0.53	0.29-0.97		1.25	0.85-1.84	1.12	0.75-1.67		

been diagnosed with a sexually transmitted infection, and having ever received money for sex. For females, attempted suicide was associated with being between the ages of 15 and 19, having ever experienced school bullying, history of drug use, frequency of cigarette smoking and alcohol use, history of unwanted sex and receiving money for sex, and self esteem.

Multivariate models to assess co-factors of attempted suicide

Variables were selected for inclusion in the multivariate model if they showed a moderate association (defined here as $P < 0.20$) with attempted suicide based upon univariate odds ratios (Table 2). For males, co-factors independently associated with attempted suicide included identifying as homosexual/bisexual and questioning their sexual orientation (odds ratio [OR] 5.98, 95% confidence interval [CI] 2.65-13.48), having ever experienced school bullying (OR 5.33, 95% CI 2.98-9.56), having ever used drugs (OR 3.12, 95% CI 1.7-5.73), having ever experienced unwanted sex (OR 2.03, 95% CI 1.12-3.84), having ever been diagnosed with a sexually transmitted infection (OR 2.94, 95% CI 1.23-7.02), and self esteem (OR 0.53, 95% CI 0.29-0.97). For females,

co-factors independently associated with attempted suicide included being between the ages of 20 and 24 (OR 0.47, 95% CI 0.30-0.74), having ever experienced school bullying (OR 2.19, 95% CI 1.46-3.29), having ever used drugs (OR 2.47, 95% CI 1.52-4.02), and smoking occasionally or regularly (OR 2.22, 95% CI 1.33-3.69).

Discussion

These findings offer a closer look at behavioral and contextual risk factors for suicide among youth in Japan. Nine percent of the sample reported attempting suicide, with more females than males reporting a history of suicide attempts. Significant independent co-factors of attempted suicide were identified. For males these co-factors included being homosexual or bisexual, being bullied at school, history of drug use, experiencing unwanted sex, experiencing a sexually transmitted infection, and low self-esteem. For females these co-factors included being ages 15-19 years, being bullied at school, history of drug use, and smoking behavior. The findings support prior models on multiple determinants of adolescent suicidality [4], and raise awareness about a constel-

lation of variables that operate at unique levels of analysis for youth in Japan, including stigmatized personal conditions (male homosexuality), negative interpersonal factors (being bullied), health risk behaviors (drug use, smoking), and psychological vulnerability (low self-esteem). Interestingly, living with family, which has been previously shown to be a protective factor [4], was not associated with attempted suicide for either males or females. Experience of school bullying and history of drug use were each associated with attempted suicide for both males and females, suggesting these as potential priority areas for informing preventive interventions to reduce suicide risk.

Research conducted across a range of geographic locations has shown that adolescents and young adults worldwide experience alarming levels of mental health problems including risks for depression and suicidal thoughts and behaviors [9, 24, 25]. Previous suicide prevention programs targeting adolescents and youth have identified the need for general education about suicide, mental health screening and treatment services, including school- and community-based services to recognize individuals at risk, peer support programs, crisis centers and anonymous hotlines, and interventions following suicide attempts [5, 11, 19]. In order to maximize the effectiveness of programs, consideration of Japanese cultural factors and local epidemiology should be taken into account.

Findings reported here suggest that, in the urban Japanese context, school-based programs might be particularly useful for providing general mental health information and services to youth, including initiatives to mitigate school bullying behaviors and support programs for those who have been targets of bullying and harassment. Information about the risks associated with drug use, alongside education about harms associated with other health risk behaviors such as smoking and drinking, are also potential strategies for reducing risk for attempted suicide. Observed gender differences suggest that specific suicide prevention programs might pay special attention to younger females and homosexual males. Improvements to general sexual health education, for example teaching strategies for refusing unwanted sex, might also contribute to reductions in risk for attempted suicide in this context.

Although not measured in this study, prior research has revealed that stigma and shame about mental health problems in Japan can challenge attempts to provide education, prevention, and treatment services [13, 20]. Youth might feel particularly uncomfortable discussing or confronting these issues [12, 16]. Implementation of programs to reduce youth's vulnerability to suicide should proceed with sensitivity to cultural norms and developmental processes. Because school has been shown to be a site for bullying among at-risk Japanese youth, intervention programs should also take place in community

contexts, outside of schools, where bullied students might feel more comfortable speaking out about their experiences.

Three major limitations to the study warrant attention. First, although street intercept sampling techniques were used to maximize recruitment efforts and achieve a sample that reflected the target demographic group, the findings here might not be generalizable to all youth in urban Japan such as individuals who do not regularly frequent public community settings. Indeed, youth who tend to isolate themselves at home might show unique risk patterns [2, 28]. Consequently the findings might underestimate attempted suicide due to exclusion of adolescents who infrequently visit social venues and who are more socially isolated. Other rigorous sampling methods to improve generalizability of outcomes can be considered for future research, such as probability based school surveys. Second, because of cultural stigmas toward psychological health and related health problems, participants' responses might have been prone to bias, including underreporting of key variables that might be stigmatized, such as attempted suicide and low self-esteem, and over-reporting behaviors that might be considered normative or socially desirable for their age group, such as drug and alcohol use. Third, because of the cross-sectional design, inferences about directional associations between attempted suicide and other variables cannot be made. Because of the exploratory nature of the research, the survey was not constructed to explicitly test a theoretical model of determinants for attempted suicide for Japanese youth. Based on analysis here, further hypothesis-driven research can clarify the processes and directional linkages between attempted suicide with individual, interpersonal, behavioral, and psychological co-factors, which can then inform development of theory-based intervention programs for suicide prevention among Japanese youth.

Despite these noted limitations, the findings here provide unique insights into the mental health vulnerabilities among youth in Japan. Much prior research aiming to understand the suicide epidemic in Japan has focused on macro variables such as economic determinants at the national level [1]. In this study, we observed that mundane issues which youth might experience in their day-to-day lives—such as being bullied, or drinking alcohol, or sexual activity—can contribute to risk for attempted suicide and other mental health problems. More theoretical constructions of specific mechanisms and pathways toward risk for attempted suicide are warranted in order to build intervention strategies that can be delivered to individuals, perhaps in school or community contexts. The current findings offer important glimpses into the social epidemiology of suicide for youth in Japan, and substantial further efforts are needed to build a stronger evidence base for preventive interventions and policies.

■ **Acknowledgements** This research was supported by a Grant-in-Aid for AIDS Research from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan in 2001 and 2002.

References

1. Aihara H, Iki M (2003) An ecological study of the relations between the recent high suicide rates and economic and demographic factors in Japan. *J Epidemiol* 13:56-61
2. Bearman PS, Moody J (2004) Suicide and friendships among American adolescents. *Am J Public Health* 94:89-95
3. Brent DA, Baugher M, Bridge J, Chen T, Chiappetta L (1999) Age- and sex-related risk factors for adolescent suicide. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 38:1497-1505
4. Bridge JA, Goldstein TR, Brent DA (2006) Adolescent suicide and suicidal behavior. *J Child Psychol Psychiatry* 47:372-394
5. Centers for Disease Control, Prevention (1992) Youth suicide prevention programs: a resource guide. Atlanta, CDC
6. Cooper J, Appleby L, Amos T (2002) Life events preceding suicide by young people. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 37:271-275
7. Desapriya EB, Iwase N (2003) New trends in suicide in Japan. *Inj Prev* 9:284
8. Esposito-Smythers C, Spirito A (2004) Adolescent substance use and suicidal behavior: a review with implications for treatment research. *Alcohol Clin Exp Res* 28:S77-S88
9. Evans E, Hawton K, Rodham K (2004) Factors associated with suicidal phenomena in adolescents: a systematic review of population-based studies. *Clin Psychol Rev* 24:957-979
10. Evans E, Hawton K, Rodham K, Deeks J (2005) The prevalence of suicidal phenomena in adolescents: a systematic review of population-based studies. *Suicide Life Threat Behav* 35:239-250
11. Fristad MA, Shaver AE (2001) Psychosocial interventions for suicidal children and adolescents. *Depress Anxiety* 14:192-197
12. Gould MS, Velting D, Kleinman M, Lucas C, Thomas JG, Chung M (2004) Teenagers' attitudes about coping strategies and help-seeking behavior for suicidality. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 43:1124-1133
13. Griffiths KM, Nakane Y, Christensen H, Yoshioka K, Jorm AF, Nakane H (2006) Stigma in response to mental disorders: a comparison of Australia and Japan. *BMC Psychiatry* 6:21
14. Hidaka Y, Operario D (2006) Attempted suicide, psychological health and exposure to harassment among Japanese homosexual, bisexual or other men questioning their sexual orientation recruited via the Internet. *J Epidemiol Community Health* 60:962-967
15. Hosmer DW, Lemeshow S (1989) Applied logistic regression. Wiley, New York
16. Kirkcaldy BD, Siefen GR, Urkin J, Merrick J (2006) Risk factors for suicidal behavior in adolescents. *Minerva Pediatr* 58:443-450
17. Lamar J (2000) Suicides in Japan reach a record high. *BMJ* 321:528
18. Matsumoto T, Yamaguchi A, Chiba Y, Asami T, Iseki E, Hirayasu Y (2004) Patterns of self-cutting: a preliminary study of differences in clinical implications between wrist and arm-cutting using a Japanese juvenile detention center sample. *Psychiatry Clin Neurosci* 58:377-382
19. Merry S, McDowell H, Hetrick S, Bir J, Muller N (2004) Psychological and/or educational interventions for the prevention of depression in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD003380
20. Nakane Y, Jorm AF, Yoshioka K, Christensen H, Nakane H, Griffiths KJ (2005) Public beliefs about causes and risk factors for mental disorders: a comparison of Japan and Australia. *BMC Psychiatry* 5:33
21. Nakao M, Takeuchi T (2006) The suicide epidemic in Japan and strategies of depression screening for its prevention. *Bull World Health Organ* 84:492-493
22. Ojima T, Nakamura Y, Detels R (2004) Comparative study about methods of suicide between Japan and the United States. *J Epidemiol* 14:187-192
23. Okasaka Y, Morita N, Nakatani Y (2006) Study on suicide attempts among drug addicts—prevalence of suicide attempts and investigation of risk factors (Article in Japanese). *Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi* 41:39-58
24. Pelkonen M, Marttunen M (2003) Child and adolescent suicide: epidemiology, risk factors, and approaches to prevention. *Paediatr Drugs* 5:243-265
25. Portzky G, Audenaert K, Heeringen K (2005) Suicide among adolescents. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 40:922-930
26. Rosenberg M (1965) Society and the adolescent self-image. Princeton University Press, Princeton
27. Rotheram-Borus MJ, Mann T, Newman PA, Grusky O, Frerichs RR, Wight RG, Kuklinsky M (2001) A street intercept survey to assess HIV-testing attitudes and behaviors. *AIDS Educ Prev* 13:229-238
28. Rutter PA, Behrendt AE (2004) Adolescence and suicide risk: four psychosocial factors. *Adolescence* 39:295-302
29. Sher L, Zalsman G (2005) Alcohol and adolescent suicide. *Int J Adolesc Med Health* 17:197-203
30. Takakura M, Nagayama T, Sakihara S, Willcox C (2001) Patterns of health-risk behavior among Japanese high school students. *J School Health* 71:23-29
31. Takakura M, Ueji M, Sakihara S (2001) Covariation of cigarette smoking and other health-risk behaviors among Japanese high school students: a preliminary study. *J Epidemiol*, 11:224-228
32. Yamamoto M, Matui Y, Yamanari Y (1982) [ninchi sareta jiko no syosokumen]. *Jpn J Educ Psychol* 30:64-68

**Burden on AIDS-specialist Hospitals in Japan,
Based on the Number of Patients Taking Anti-HIV Drugs**

Takeshi KUWAHARA^{*1}, Toshio MAKIE^{*2}, Yoshihiko YAMAMOTO^{*2},
Munehiro YOSHINO^{*1}, Hiroki YAGURA^{*1}, Toshihiko SANO^{*3},
Ken-ichi KOJIMA^{**}, Satoshi HIGASA^{**5} and Takuma SHIRASAKA^{**2}

医薬品研究 Vol. 39, No. 7 別刷 (2008年)

財団法人 日本公定書協会

**Burden on AIDS-specialist Hospitals in Japan,
Based on the Number of Patients Taking Anti-HIV Drugs**

Takeshi KUWAHARA*¹, Toshio MAKIE*², Yoshihiko YAMAMOTO*²,
Munehiro YOSHINO*¹, Hiroki YAGURA*¹, Toshihiko SANO*³,
Ken-ichi KOJIMA*⁴, Satoshi HIGASA*⁵ and Takuma SHIRASAKA*²

(Received November 20, 2007; Accepted June 10, 2008)

Summary

Highly active antiretroviral therapy (HAART) has improved mortality rates of patients with human immunodeficiency virus (HIV), but the incidence of new HIV patients in Japan has not decreased. Thus, the number of patients taking antiretroviral drugs has increased cumulatively each year, and treating these patients has become a challenge. As HIV patients are treated primarily with medication, we examined the situation regarding anti-HIV drugs at hospitals specializing in the treatment of acquired immune deficiency syndrome (AIDS) in Japan. Based on the number of patients, 98 AIDS-specialist hospitals were categorized as extra-large (ExLN-H, >50 patients), large (LN-H, 30-50 patients), medium (MN-H, 10-29 patients), and small hospitals (SN-H, <10 patients). The number of patients taking drugs, the drugs and HAART regimens used, and the stocked drugs were investigated, and the stock cost per patient was calculated by category. ExLN-Hs and LN-Hs maintained a wide range of drugs for difficult-to-treat patients, whereas MN-Hs and SN-Hs had adopted a smaller number of drugs, with which the doctors were more familiar. Nevertheless, in terms of HAART regimens, LN-Hs, like MN-Hs and SN-Hs, chiefly employed commonly used, and not new, regimens. Owing to their large drug inventory yet limited use of regimens, LN-Hs had a stock cost per patient that was 3.7, 2.2, and 2.9 times those at SN-Hs, MN-Hs, and ExLN-Hs, respectively. In attempting to meet the needs of all patients, LN-Hs appear to suffer from inefficient use of HIV therapies. To resolve this problem, we suggest that difficult-to-treat patients should be treated only at ExLN-Hs, and LN-Hs should receive other HIV patients, as should MN-Hs and SN-Hs.

- *¹ Department of Pharmacy, Osaka National Hospital, National Hospital Organization, 2-1-14, Hoenzaka, Chuou-ku, Osaka-City, Osaka 540-0006, Japan
*² AIDS Medical Center; Osaka National Hospital, National Hospital Organization, 2-1-14, Hoenzaka, Chuou-ku, Osaka-City, Osaka 540-0006, Japan
*³ Department of Pharmacy, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital, 3-18-22, Honkomagome, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8677, Japan
*⁴ Department of Hematology, Ogikubo Hospital, 3-1-24, Imakawa, Suginami-ku, Tokyo 167-0035, Japan
*⁵ Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, 1-1, Mukogawa-cho, Nishinomiya-city, Hyogo 663-8501, Japan

Key words

Human immunodeficiency virus, Anti-HIV drug, Retroviral therapy, Stock cost

Introduction

The development of highly active antiretroviral therapy (HAART) has improved the mortality rates of patients with human immunodeficiency virus (HIV)/acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)^{1,2}, although the incidence of newly infected HIV patients in Japan has not decreased³. Thus, the number of patients has increased cumulatively every year. While the medical system for AIDS treatment in Japan was designed in terms of central hospitals that receive a large number of patients^{4,5}, the total number of patients is about to exceed the capacity of these hospitals⁶. Additionally, some hospitals are reluctant to receive these excess patients because of awareness of the severe side-effects of anti-HIV drugs^{7,8} and concern that the high cost of the drugs could potentially affect the financial situation of the hospital⁹.

So far, the burdens on hospitals with very large numbers of AIDS patients and on other hospitals have not been evaluated from a consistent viewpoint. Therefore, the objective of this study was to evaluate the administrative and financial burden of anti-HIV drugs on hospitals of various sizes, based on pharmacy stocks of anti-HIV drugs, because medication is the predominant treatment for HIV infection. We also discuss how the increasing number of HIV patients might best be allocated to various types of hospitals.

Methods

Our research was conducted by evaluating monthly information regarding anti-HIV drugs; surveys were sent by mail in May 2005 and May 2006. The numbers of hospitals contacted were 370 in 2005 and 371 in 2006. We sought information regarding the number of patients receiving HAART, the HAART regimens used, and the drugs adopted and stocked at each hospital. In 2005, 260 (70.3%)

hospitals responded; in 2006, 205 (54.2%) responded. Ninety-eight hospitals disclosed complete pharmacy information regarding stocked anti-HIV drugs.

The hospitals were classified into four categories, based on the number of HIV/AIDS patients being treated with drugs: those with an extra-large number of patients (ExLN-H, ≥ 50 patients), those with a large number (LN-H, 30-49 patients), those with a medium number (MN-H, 10-29 patients), and those with a small number (SN-H, < 10 patients). The average rate of drug adoption (adoption rate) by the hospitals in each category was calculated for each anti-HIV drug (Table 1). The average number of drugs adopted (adoption average) by the hospitals in each category was calculated from the adoption rates. The top five HAART regimens being used were ranked (Table 2). A HAART regimen was defined as consisting of two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI), called "key drugs," and a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) or protease inhibitor (PI)¹⁰. Either lamivudine (3TC) or emtricitabine (FTC), which act via similar mechanisms, was used in all of the top five regimens. The quantities of drugs stocked by the hospitals in each category were determined, and these quantities were used to calculate the monthly stock costs per hospital and per patient (Table 3). Finally, the monthly stock costs per patient were compared among hospital categories.

Results

Table 1 shows the drug adoption rates for the hospital categories. Drugs with a 100% adoption rate were commonly used drugs, and those with an adoption rate of $< 50\%$ were typically newly approved drugs. ExLN-Hs had the highest adoption rates for all drugs. LN-Hs and ExLN-Hs had several drugs with a 100% adoption rate, MN-Hs had only one,

Table 1 Drug Approval Dates and Adoption Rates According to Hospital Categories

Drug Name	Drug Abbreviation	Approval Date	Adoption Rate			
			SN-Hs	MN-Hs	LN-Hs	ExLN-Hs
Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs)						
Zidovudine	AZT	11/1987	66%	93%	100%	100%
Didanosine (125)	ddI	7/1992	23%	55%	100%	100%
Didanosine (200)	ddI	7/1992				
Zalcitabine	ddC	4/1996	3%	5%	10%	44%
Lamivudine (150)	3TC	2/1997	92%	100%	100%	100%
Lamivudine (300)	3TC	9/2003				
Stavudine (15)	d4T	7/1997	51%	91%	100%	100%
Stavudine (20)	d4T	7/1997				
Abacavir	ABC	9/1999	19%	68%	70%	89%
Tenofovir	TDF	4/2004	26%	70%	100%	100%
Emtricitabine	FTC	4/2005	0%	0%	0%	11%
NRTI combination agents						
AZT/3TC	COM	6/1996	19%	30%	50%	80%
TDF/FTC	TVD	4/2005	0%	2%	10%	22%
ABC/3TC	EZC	1/2005	1%	2%	0%	44%
Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs)						
Nevirapine	NVP	12/1998	8%	20%	50%	89%
Efavirenz	EFV	9/1999	61%	93%	100%	100%
Delavirdine	DLV	5/2000	0%	0%	0%	0%
Protease inhibitors (PIs)						
Indinavir	IDV	4/1997	20%	36%	60%	67%
Saquinavir	SQV	9/1997	3%	14%	40%	67%
Nelfinavir	NFV	3/1998	50%	89%	90%	100%
Lopinavir/Ritonavir	LPV/r	12/2000	28%	82%	100%	100%
Atazanavir (150)	ATV	1/2004	16%	52%	90%	100%
Atazanavir (200)	ATV	1/2004				
Fosamprenavir	FPV	1/2005	3%	9%	10%	56%

Note: The frequencies of different drug products having the same components are combined. **Bold** indicates 100% adoption, and *italic* indicates < 50% adoption.

and SN-Hs had none. LN-Hs and MN-Hs had a similar number of drugs with an adoption rate of < 50%. The average numbers of drugs adopted by the hospitals according to category were 14.7 for ExLN-Hs, 11.8 for LN-Hs, 9.1 for MN-Hs, and 4.9 for SN-Hs.

The rankings of the HAART regimens used by the hospitals in the four categories are shown in Table 2. Among the "backbone" drugs, TDF (see Table 1 for drug names) ranked lower in 2005 but higher in 2006, and d4T fell out of the rankings in the ExLN-Hs

Table 2 Ranking of the HAART Regimens at the Hospitals in Each Category

SN-H	N=319	MN-H	N=684	LN-H	N=232	ExL-H	N=1371
May 2006	%	%		%		%	
AZT, EFV	15.4 (1)	TDF, EFV	14.0 (4)	TDF, EFV	15.9 (2)	TDF, EFV	13.9 (2)
AZT, NFV	11.3 (2)	AZT, EFV	13.3 (2)	TDF, ATV	15.0	TDF, ATV	12.3 (3)
TDF, EFV	14.1 (5)	AZT, NFV	7.2 (1)	AZT, EFV	5.2 (1)	AZT, EFV	10.6 (1)
AZT, LPV/r	6.6	d4T, EFV	7.0 (3)	AZT, NFV	4.3 (3)	AZT, LPV/r	7.3 (4)
d4T, EFV	5.6 (4)	d4T, NFV	4.0 (5)	d4T, NFV	4.3	TDF, LPV/r	4.5
Others	47.0	Others	54.5	Others	55.4	Others	51.5
May 2005	%	%		%		%	
AZT, EFV	14.2	AZT, NFV	13.7	AZT, EFV	10.2	AZT, EFV	13.0
AZT, NFV	13.7	AZT, EFV	11.9	TDF, EFV	9.2	TDF, EFV	9.9
d4T, NFV	8.6	d4T, EFV	8.2	AZT, NFV	6.8	TDF, ATV	8.9
d4T, EFV	8.0	TDF, EFV	7.8	d4T, EFV	6.1	AZT, LPV/r	8.8
TDF, EFV	7.5	d4T, NFV	6.6	d4T, LPV/r	5.4	d4T, LPV/r	5.4
Others	48.0	Others	51.8	Others	62.3	Others	54.0

Note 1; For simplicity, FTC and 3TC are not included, because one or the other was used in all regimens.

Note 2; Combination products were divided and counted as follows: COM with AZT and 3TC, TVD with TDF and FTC and EZC with ABC and 3TC.

Table 3 Average Monthly Stock Cost per Patient According to Hospital Categories

Hospital category (number)	SN-Hs (68)	MN-Hs (19)	LN-Hs (6)	ExLN-Hs (5)
Number of patients	267	645	234	1285
Stock cost per hospital (¥1000)	<i>145.4</i>	2,087.5	5,383.9	12,076.6
Stock cost per patient (¥1000)	37.0	61.5	138.0	47.0

Note 1. The stock cost was calculated from the stock of anti-HIV drugs at each hospital at the end of May, 2006, based on the prices in the National Health Insurance Drug Price Standard.

Note 2. **Bold** indicates the maximum value; *italics*, the minimum value.

Note 3. Stock cost per patient =

(Stock cost per hospital x number of hospitals in category)/(number of patients)

category. In MN-Hs and SN-Hs, AZT and d4T, which have been used over a long period, were still ranked highly. Among the key drugs, EFV and NFV were used similarly in MN-Hs, SN-Hs, and even in LN-Hs, whereas LPV and ATV, which have only been introduced relatively recently, often had higher rankings in ExLN-Hs.

As shown in Table 3, the LN-Hs category had the highest monthly stock cost per

patient, and the MN-Hs category had the second highest cost. The stock cost at LN-Hs was 3.7 times that at SN-Hs, 2.2 times that at MN-Hs, and 2.9 times that at ExLN-Hs.

Discussion

Our study indicates that hospitals in the LN-Hs category are carrying a greater burden in the treatment of HIV patients, as compared with hospitals in other categories.

We have devised a new hospital classification for this study, and it remains necessary to consider how ExLN-Hs, LN-Hs, MN-Hs and SN-Hs are related to previous categorizations of the AIDS-specialist hospital system in Japan, such as AIDS-specialized block-center hospitals, core-based hospitals, based hospitals, and cooperation hospitals⁴⁾.

Based on the trend reflected in the rankings of HAART regimens (Table 2), it appears that SN-Hs, MN-Hs, and LN-Hs are seeking to avoid risk by selecting commonly used HAART regimens. On the other hand, based on the adoption rates of new drugs (Table 1), it appears that ExLN-Hs and LN-Hs are making efforts to receive difficult-to-treat patients. In fact, LN-Hs appear unusual in this regard.

It is necessary to consider the apparently unusual drug choices of LN-Hs. Not only patients, but also their families, and even the general public, tend to expect more from hospitals that treat a large number of patients, and most hospitals make an effort to respond to these expectations. However, the efficiency of hospital management is also an important issue. The rankings of HAART regimens (Table 2) suggest that SN-Hs and MN-Hs are reducing their risk of inefficiency by limiting the treatment of stable HIV patients to HAART regimens that are well understood by the doctors. ExLN-Hs can avoid inefficiency by limiting the patients they treat to those with diseases closely related to HIV, and attempts by some hospitals to specialize as AIDS-treatment hospitals appear to have been at least partially successful. However, LN-Hs have not been free to make such choices regarding patients. Therefore, we believe that LN-Hs have had to accept a larger risk of potential inefficiency, given their relatively small number of staff, less easy access to drug information, and the many treatments they feel obliged to offer.

In summary, our study indicates that the wide range of anti-HIV drugs available for patient treatment at LN-Hs creates a great burden on these hospitals in terms of stock

cost per patient. The following factors affect a hospital's burden regarding HIV patients: prompt and easy access to information about drug regimens, preparation for unstable and difficult-to-treat HIV patients, and the number of HIV patients treated. Easy access to information has been discussed in a previous report⁶⁾. With respect to preparation for unstable and difficult-to-treat patients, ExLN-Hs should strengthen their role in treating these patients, as part of their specialization in HIV treatment. If this were to happen, the burden on LN-Hs would be reduced. To more efficiently distribute the burden of the cumulatively increasing number of HIV patients, LN-Hs, in addition to MN-Hs and SN-Hs, may have to focus primarily on HIV patients who are stable on established HAART regimens.

Conclusion

Our study indicates that LN-Hs currently carry a heavy burden in the treatment of AIDS patients, especially in terms of the stock cost of anti-HIV drugs per patient. To resolve this problem, we suggest that difficult-to-treat patients should be treated at ExLN-Hs only, and LN-Hs should focus on other HIV patients, as should MN-Hs and SN-Hs.

Acknowledgements

This research was supported by Grant H18-AIDS-001 from the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan. We thank T. Maekawa (Department of Pharmacy, Osaka National Hospital, National Health Organization). We also thank Mayuko Uota and Kanako Hamasaki for coordinating the study.

References

- 1) Egger, M., May, M., Chene, G.: *Lancet*, 360 (9327), 119-129 (2002).
- 2) Kent, A. S.: *N. Engl. J. Med.*, 344(23), 1764-1772 (2001).
- 3) 厚生労働省報道発表資料 平成18年エイズ発生動向年報. エイズ動向委員会報告. Available in <http://api-net.jifap.or.jp/mhw/survey/mhw>

the
-Hs
t at

the
bur-
as
-ies.

18)

- survey.htm
- 4) 上田良弘：平成10年度厚生科学研究報告書エイズ治療の地方ブロック拠点病院と拠点病院の連携に関する研究, 74-76 (1999).
 - 5) 厚生労働省健康局長：エイズ治療の中核拠点病院の整備について (通知), 健発第0331001号, 平成18年3月31日.
 - 6) 後天性免疫不全症候群に関する特定感染症予防指針見直し検討会報告書, 平成17年6月13日. Available in <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/06/s0613-5b.html#2-2-4>
 - 7) McComsery, G., Lonergan, J. T.: *AIDS*, 37 (Suppl. 1), 30-35 (2004).
 - 8) Zou, W., Berglund, L.: *Prev. Cardiol.*, 10(2), 96-105 (2007).
 - 9) Schackman, B. R., Gebo, K. A., Walensky, R. P., Losina, E., Muccio, T., Sax, P. E., Weinstein, M. C., Seage, G. R., Moore, R. D., Freedberg, K. A.: *Med. Care.*, 44(11), 990-997 (2006).
 - 10) 中村哲也, 今村顕史, 小田原隆, 栗原 健, 藤井 毅, 白阪琢磨：平成18年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「抗HIV治療ガイドライン」, 16-19 (2007).

「日本医事新報」別刷 第四四〇一号（二〇〇八年八月三〇日発行）

HIV感染症治療の最前線と課題

独立行政法人国立病院機構大阪医療センター
HIV/AIDS先端医療開発センター長
白 阪 琢 磨

HIV感染症治療の最前線と課題

独立行政法人国立病院機構大阪医療センター
HIV/AIDS先端医療開発センター長

白阪 琢磨 (しらさか たくま)

【要旨】

1996年頃に登場した多剤併用療法によってHIV感染症は慢性疾患になった。薬剤開発の進歩で服薬は以前より容易となったが、服薬アドヒアランスが重要である点が変わらない。本稿ではHIV感染症治療の現状と課題につき述べる。

はじめに

医学の進歩と世界保健機関(WHO)など関連機関の努力によって感染症対策は目覚ましく進歩した。ワクチンによる天然痘の撲滅宣言や最近のSARS終焉宣言などを例に挙げるができる。日常診療の現場でも抗菌薬の進歩によって、多くの細菌性感染症は治療できる。しかし、今でも世界は

感染症に苦しんでいる。WHOが結核、マラリアとともに世界の三大感染症の一つにエイズを位置づけた。本稿では、HIV感染症に対する治療薬開発の現状と今後の課題につき述べる。

AIDS、HIVの発見からHAART登場まで

1981年に、米国で原因不明の免疫不全症が世界で初めて報告

された。この疾患は、後に後天性免疫不全症候群(acquired immunodeficiency syndrome: AIDS)と命名され、1983年に病原体としてヒト免疫不全ウイルス(human immunodeficiency virus: HIV)が同定された。満屋裕明博士らが米国で開発した世界最初の抗HIV薬ジドブジン(AZT)が1987年、米国FDA(食品医薬品局)によって承認され、それ以後、薬剤開発が格段に進んだ。

1995年暮れには、世界初のHIVプロテアーゼ阻害薬(protease inhibitor: PI)が米国FDAによって承認された。この頃、HIV-1の血中ウイルス量(viral load: VL)を測定する技術も開発され、抗HIV薬の臨床効果を血中HIV-1のVLの変化で評価できるようになった。HIV感染症の治療効果のエンドポイントは本来、AIDS発症率あるいは死亡率であり、治療効果はこれらの指標をどれだけ低下できるかで評価されるので、VLや血中のCD4陽性Tリンパ球数(以下、CD4値)はサロゲートマーカー(surrogate marker)と呼ばれていた。しかし、これらの指標は観察期間が比較的短期間でよく、その後の臨床試験成績から、抗HIV薬の治療効果はVLと血中CD4値で十分評価できること

◆キーワード

HIV感染症
HAART
服薬アドヒアランス
ドラッグデザイン
チーム医療

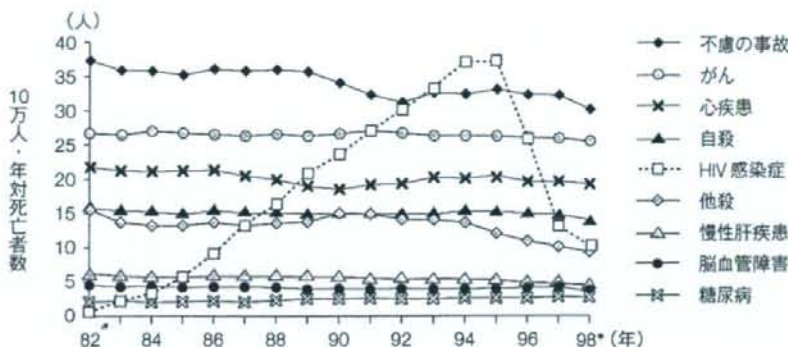


図1 死因別年間死亡者数の推移 (25～44歳, 米国)

AIDSの最初の報告があった1981年の翌1982年から1998年の途中までの、25～44歳での死因別年間死亡者数の推移を示した。最初の報告以来、AIDSによる死亡者数は年々増加を続け、1994年、1995年にはAIDSが死因の第1位となった。1995年にHAARTが登場して、AIDSによる死亡者数は激減した。

* Preliminary 1998 data.

(National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System)

が分かった。

VLの減少で比較すると、PIの効果は既存の核酸系逆転写酵素阻害薬 (nucleoside reverse transcriptase inhibitor: NRTI) を大きく凌ぐものであった。PII剤とNRTI 2剤を組み合わせた3剤による多剤併用療法により、VLは数カ月で測定検出限界値 (当時は400コピー/ml) 未満に抑えられ、血中CD4値も徐々に上昇することが分かった。この3剤併用療法は、その強力な効果から highly active anti-retroviral therapy (HAART) と呼ばれた。やがて、死に瀕したAIDS発病者がHAARTによって社会復帰したとの報告が驚きを持って迎えられる。その後の臨床経験の蓄積から、HAARTによってサロゲートマーカーの改善のみならず、HIV感染症の予後は改善できることが明らかとなり (図1)、HIV感染症も慢性疾患と認識できる時代が到来した。

この治療の飛躍的な進歩を踏まえて、IASUSA (International AIDS Society-USA) の専門家や米国保健福祉省 (DHHS)

が中心となって、HIV感染症治療のガイドラインをそれぞれ作成した^{1) 3)}。我が国でもHIV感染症治療研究会や厚生省 (当時) の研究班が治療のガイドラインを作成した^{4) 5)}。続いてネビラピン (NVP)、エファビレンツ (EFV) という非核酸系逆転写酵素阻害薬 (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor: NNRTI) が登場した。特にEFVは、PIに勝るとも劣らない抗ウイルス効果を示した。抗ウイルス効果はPIあるいはNNRTIのほうがNRTIよりも強いので、最近ではPIあるいはNNRTIをキードラッグ、NRTIをバックボーンと呼ぶ。NRTIを2剤組み合わせる理由は他書を参照されたい。

ドラッグデザイン

AZTは細胞内で代謝され、AZT三リン酸化物となって逆転写酵素活性を阻害する。AZTの化学構造上の特徴は、チミジンのヌクレオシドの糖の部分の3'の水酸基がアジド基に、2'の水酸基が水素に置換されている点である。AZT三リン酸化物を取り込んだ



逆転写酵素はDNA鎖を伸張できなため、DNA chain terminatorと呼ばれた。類似のジデオキシヌクレオシド系化合物であるジデオシン (ddI)、サルシタピン (dC)、ラミブジン (3TC)、サニルブジン (SbI) などが承認された。これらの化合物では併用療法を行っても、十分な臨床効果を得るまでには至らなかった。

次のターゲットとなったHIVプロテアーゼについては、本酵素のアミノ酸配列がアスパラギン酸プロテアーゼに類似しているため、アスパラギン酸プロテアーゼであるレニンの阻害薬に着目して薬剤開発が進められた。1995年12月に米国FDAは、世界最初のPIであるサキナビル (SQV) (HIV) を承認した。

1989年には、HIVプロテアーゼの結晶解析から微細な構造までが次々と明らかにされた。HIVプロテアーゼは2分子がハサミのように対称的な構造を持ち、作用時には非対称的な遷移状態を示すことなども分かった。HIVプロテアーゼの構造解析から、活性中心部位を取り囲む近傍の空間

を構成するアミノ酸の側鎖を構成する原子や、周囲に分布する水分子を原子レベルで解析した結果を基にデザインされた化合物を合成し、その試験管内での酵素活性阻害効果との相関を調べながら、より有効な阻害物質の開発が進められた。動物実験や臨床研究を経ていくつかのPIが臨床で使われるまでになった。

PIはドラッグデザインという科学技術の賜物であるとともに、アミノ酸やX線結晶解析の基礎研究から生まれたドラッグデザイン技術がPIの開発研究によって一段と現実味のある技術に成長したと言えるかもしれない。昨年、米国で承認されたインテグラーゼ阻害薬もドラッグデザイン技術が実を結んだ結果とされる。

製剤開発上の工夫

HAARTが登場して10余年が経過し、抗HIV療法の大枠はおおよそ固まったと言っても過言ではないだろう。1996年頃は抗HIV薬の服薬は食前、空腹時、食後であったので1日に20錠以上を6回かそれ以上に分け、さらに

副作用出現の予防のために1日に1.5ℓ以上の余分な飲水が必要とされるなど、服用自体が困難を極める状況にあった。HIV感染者の生存を保証したHAARTであったが、服薬がきわめて困難であったために、仕事を辞め療養に専念した者や、逆に服薬を諦めた者もあつた。HIVの感染細胞の寿命に関する研究から、服薬期間は60〜70年が必要とされた。

AIDS発病を延ばすためには、いったん開始した服薬をほぼ生涯にわたって継続する必要があるため、薬剤開発の新たな目標として、服用が容易な製剤の開発へと進んだ。その結果、錠数を減らすために既存の抗HIV薬を組み合わせた合剤が開発され、剤型も小さくなり、食事の影響が少ない薬剤が登場してきた。現在は1日1回、3カプセルと1錠を服用すればよい組み合わせが可能となった。3種類の抗HIV薬、テノホビル (TDF)、エムトリシタピン (FTC)、EFVを1錠に凝縮した錠剤が海外で承認され、1日1回1錠が汎用されている。

PIは薬物代謝に関係するCY

P450の活性を増強あるいは抑制するが、特にリトナビル (RTV) によるCYP3A4の阻害作用は非常に強い。そのため、CYP3A4で主に代謝されるPIでは、少量のRTVを併用することによってPIの代謝を大きく阻害できるので、錠数も減らすことができ、有効血中濃度を維持でき、さらに半減期の延長も得られる。これをRTVのブースター効果と呼び、ロピナビル (LPV)、アタザナビル (ATV)、ホスアンブレナビル (FPV) などではRTVカプセルを併用することによって、1日1回投与が実現された。

ガイドラインの変遷

多剤併用療法が登場して約10年間で、抗HIV療法の考え方には大きく変わった点と変わっていない点がある。大きく変わった点は治療の開始時期である。1996年当初は抗HIV療法が目覚ましい効果が注目され、HiHIV early and hard[®] と言われ、CD4値が500/μl以下、VLが5000コピー/ml以上での開始が勧められた。しかし、実際に抗H



I V療法を実施すると、短期服用での副作用に加えて長期服用でも深刻な副作用が出現するなど、抗H I V療法の長期継続での新たな課題が明らかになってきた。薬剤耐性H I V株の出現も、安易な服薬開始に警告を発した。

治療開始時期に関して、服薬を早期に開始するのが良いか、遅らせるのが良いかのメリットとデメリットが議論されたが、2001年に、多剤併用療法開始時のC D 4値で階層化した7群での36ヵ月間における生存率の比較試験の結果が報告された⁶⁾。この成績では、C D 4値350/ μ l以上と未満では予後に大きな差がなく、200/ μ l以上と未満では有意な差を認めるものであった。この結果から、開始時期は200/ μ lとの考え方が主流になり、200/350/ μ lでは服薬に向けた準備を整えば開始することが勧められた。開始時期がC D 4値で500/ μ lから200/ μ lへと大きく変わった背景には、服薬継続の困難さ、種々の副作用、薬剤耐性H I V株の出現、薬剤費を挙げることができ。その後、服薬が以前に比べ

容易となり、服薬に伴う課題の多くがさらに克服された。これらの変化と臨床試験成績から、2007年暮れのD H H Sのガイドラインで服薬開始時期がC D 4値で350/ μ lになった。

一方、変わっていない点は、初回療法の重要性和高いアドヒアランス (adherence)維持がポイントであることである。以前に比べれば処方を選択肢は多くなり、服薬の継続も随分と容易になった。しかし、初回療法に失敗すれば選択肢は狭まり、出現した薬剤耐性H I V株に交叉耐性があると次の選択肢は一段と狭まってしまふ。そのため、ウイルス学的失敗から服薬変更を繰り返すうちに、次に選ぶ薬剤は服用が1日2回以上となったり、食事の制限が加わったり、新たな副作用が出現したり、より高いアドヒアランスが必要とされたりするなど服用の継続・維持が困難となり、有効な治療がいつぞう難しくなってしまうであろう。再治療で成功している例は実際に多いものの、初回療法の成否が治療の鍵であることは1996年以来、変わっていない。

高い服薬率は多くの治療薬に求められ、医学では服用についてコンプライアンスという用語がある。抗H I V薬の服薬率は、95%以上でなければ良好な治療効果が得られないとの報告がある。医師の指示に従って服薬するという受け身の服薬行為では、このような高い服薬率の達成は困難であり、患者本人の意思で積極的に、主体的に服用する必要性が指摘され、その点を強調してアドヒアランスという用語が抗H I V療法の領域で使われる。

長期間継続して高いアドヒアランスを維持するためには、本人自身が服薬の必要性をよく理解し、自らが積極的に服薬することが重要であり、予期される主な副作用と対処法もある程度、事前に把握しておくのが望ましい。患者が有効な服薬を継続・維持するために、患者自身の工夫と努力が重要であるが、次項のチーム医療の提供も有効である。

チーム医療の提供

多剤併用療法の継続実施によってH I V感染症は確かに慢性疾患

となったが、患者が高いアドヒアランスを維持するには多くの支援が必要であり、医療サイドからの支援が有効な場合も少なくない。患者は病気によって身体的だけではなく、精神・心理的、社会的、経済的な負担が生じることが多いが、H I V感染症の場合には感染が明らかとなることで身体以外の負担が大きく出現し、さらに以前から潜在していた各種問題が感染の判明を契機に顕在化して大きく患者の負担となることもある。

抗H I V療法におけるチーム医療の目的は、患者自身が服薬も含め自己管理をできるようになり、患者が健康を向上・維持できることにある。服薬という行為には阻害因子と促進因子があり、身体的・心理的・社会経済的要因があることが知られているので、服薬アドヒアランスの向上と維持には多方面からの総合的支援が必要である。そのため、患者の服薬に必要な支援をチームで提供することが重要となる⁷⁾。

当院では早くからチーム医療の実施を心がけ、医師、看護師、薬剤師、臨床心理士、ソーシャルワ

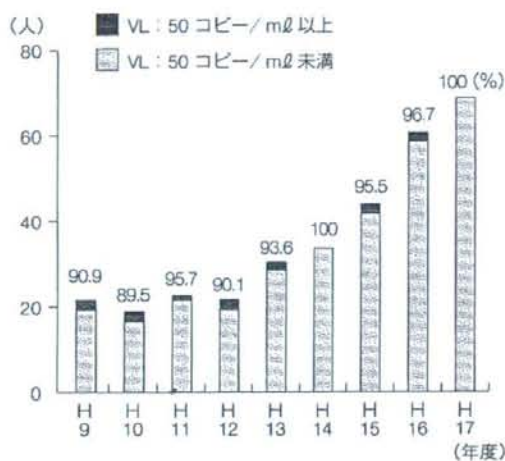


図2 年度別初回療法導入患者数と治療状況

平成9年度以降、独立行政法人国立病院機構大阪医療センターで服薬を開始し、平成18年度末まで同院で服薬を継続している患者の年度別開始人数とウイルス学的有効率を示した。平成18年度の最終受診日のウイルス量は検出限界値(50コピー/ml)未満の割合を示した。

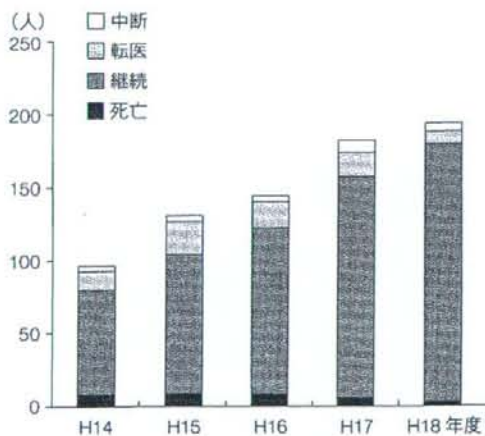


図3 年度別新規受診患者数と転帰

平成14~18年度まで、独立行政法人国立病院機構大阪医療センターを受診した新規HIV陽性患者数と転帰を示した。1年以上理由なく受診していない者を中断とした。死亡が漸減し、中断は各年度で数%までであった。

1カーからなるチームで取り組んできた。当院で抗HIV療法を開始し継続している患者における治療有効率(VL50コピー/ml未満を継続している患者の割合)を見ると、抗HIV薬が年ごとに異なっているためか開始年度により有効率が異なっているが約90%(89.5~100%)であった(図2)。また年度ごとの新規受診患者の中で受診中断例は数%にとどまった(図3)。これらはチーム

医療の有効性を示すものと考えられる。チーム医療の提供とは、患者に提供すべき医療を各スタッフが専門に応じて役割を分担し、患者と同じ目線に立って責任を持って行うことである。スタッフは専門的知識と技能、コミュニケーションスキルを持ち、自分の役割を認識し、責任を果たし、对患者のみならずスタッフ相互間においても良好なコミュニケーションを図ることが重要である。

治療の実態

抗HIV療法のガイドラインは毎年のように改訂されているが、最近の治療の実態をまとめた。

(1) 開始時期

抗HIV療法を早期に開始する場合の長所と短所、治療を遅らせた場合の長所と短所を踏まえ、両者をよく検討して、最終的には患者本人とよく話をし、本人の納得を得て治療を開始する。前述の通り、CD4値が350/μl以下の開始が勧められ、CD4値がAIDSを発症しやすいとされる200/μlに近いほど、開始が強く勧められる。

治療開始の実態

治療開始の実態では、CD4値に加えて患者自身が治療への準備がとれただけできているか(COPEスコア)が重要であり、CD4値の減少の速さ、VLを考慮に入れる必要がある。服薬準備ができていないのに開始してしまうと治療失



表1 我が国で承認された抗 HIV 薬

一般名	略号	商品名
核酸系逆転写酵素阻害薬 (NRTI)		
ジドブジン	AZT (ZDV)	レトロビル
ジダノシン	ddl	ヴァイデックス EC
ザルシタビン	ddC	ハイビッド
ラミブジン	3TC	エビビル
サニルブジン	d4T	ゼリット
アバカビル	ABC	ザイアジェン
テノホビル	TDF	ピリアード
エムトリシタビン	FTC	エムトリバ
合 剤		
ジドブジン/ラミブジン	AZT/3TC	コンビビル
アバカビル/ラミブジン	ABC/3TC	エブジコム
テノホビル/エムトリシタビン	TDF/FTC	ツルバダ
非核酸系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI)		
ネビラピン	NVP	ピラミューン
エファビレンツ	EFV	ストックリン
デラビルジン	DLV	レスクリプター
プロテアーゼ阻害薬 (PI)		
インジナビル	IDV	クリキシバン
サキナビル	SQV-HGC	インビラーゼ
リトナビル	RTV	ノービア
ネルフィナビル	NFV	ピラセプト
ロピナビル・リトナビル配合剤	LPV/RTV	カレトラ
アタザナビル	ATV	レイアタツツ
ホスアンプレナビル	FPV	レクシヴァ
ダルナビル	DRV	ブリジスタ

敗に至るケースが少なくない。準備状況には患者自身が疾患を理解できており、多剤併用療法の必要性、抗 HIV 療法のメリット・デメリットの理解、心理的支援の必要性と具体的な支援の有無、社会あるいは経済的支援の状況、本人のライフスタイルに合った処方など、いくつかのチェックポイントが含まれる。

我が国では、HIV 感染症は免疫機能障害という身体障害認定の対象であり、治療を要する患者では、申請によって多くが身体障害者手帳の取得と自立支援医療を受けることができる。健康保険の用に不安を抱く例や身体障害認定等の申請に戸惑う例も多いので、

治療開始前にソーシャルワーカーへの相談を勧めるほうが良い。HIV 感染症を心理的に受け入れることができない例では服薬中断も見られるので、臨床心理士などのカウンセラーに相談するのが良いであろう。PI では併用禁忌、注意薬が多いので、服薬している薬剤に注意が必要である。

(2) 選択薬剤(表1)

薬剤の好ましい組み合わせとして、キートラッグは NNRTI なら EFV、PI なら ATV+RTV、FPV+RTV、DRV+RTV、LPV/RTV から選び、バックボーンとして TVD (FTC と TDF の合剤) か EZC (3TC と ABC の合剤) から選び、組み合わせる。これら以外にも多くの組み合わせが、代替えと位置づけられている。最近の推奨の基準には、治療効果に加えて服薬の容易さが含まれている。

IASUSA によれば、薬剤の選択に当たって治療前の薬剤耐性プロファイル、HBV 肝炎の合併の有無、脂質代謝、糖代謝、冠疾患、肝機能、腎機能の異常の有無と程度、女性では妊娠や避妊薬の使用状況、常備薬などを聴取し、その内容を考慮することも重要とされている。EFV は催奇形性があるとされ、女性では妊娠初期あるいは妊娠の可能性のある場合には使用しない。欧米では EFV、TDF、FTC という 3 剤の合剤 (アトリプラ®) が承認されており、1 日 1 回 1 錠の選択もある。



PIでは、前述のように少量のRTV併用によってATV、FPVの1日1回服用が可能となった。RTVカプセルは冷所保存が必要であるが、LPV/RTVという合剤(カレトラ[®])では室温保管が可能である。ただ、LPV/RTVでは他のPIよりも血清中性脂肪値の上昇やリポ蛋白ストロフィーなどの副作用が出現することが多く、ATV、FPVなどの他のPIへ変更する場合もある。

アバカビル(ABC)の過敏症とHLA-B*57:01との関連や、EFVの血中濃度上昇とCYPの遺伝子多型との関係など、これらの遺伝子多型の事前診断によって治療の個別化が可能となるかもしれない。

NRTI併用の組み合わせでは、AZTとd4Tは同じチミジン系であり併用できないし、3TCとFTCも同じシチジン系であり併用しない。3TCとABCとの合剤(エブリコム[®])や、FTCとTDFの合剤(ツルバダ[®])は、いずれも1日1回1錠の服用でよく、汎用されている。TDFは腎機能障害の既往例に投与すると腎機能

障害が出現あるいは増悪することがあるので、TDF投与時は腎機能に注意し、増悪傾向があれば変更など対応が必要である。

(3)治療の目標と効果

治療の目標は、まず本人が服薬を規則正しく継続して実施することである。そうすれば、血中VLを測定検出感度(50コピー/ml)未満に抑え込め、その状態を長期に継続できればCD4値はやがて上昇してくる。血中のVLが測定検出感度未満であればHIVの増殖はかなり抑えられていると考えられるので、薬剤耐性変異株も出現しにくいと考えられる。言い換えれば、薬剤耐性変異株を出現させないためにもVLを抑え続けることが重要であり、治療目標はVLを測定検出感度未満に抑え続けることと言える。

CD4値の上昇の速度などの治療効果は、治療前のCD4値や年齢等によっても異なる。治療開始後もVLの低下が緩やかであり、24週後のVLが400コピー/ml以上の場合には効果不十分と判定される。もし、効果不十分の原因を十分に明らかにすることなく安

易に服薬内容を変更すれば、同じ原因で再度失敗の可能性があり、選択肢を狭める結果になるので、その原因を十分に明らかにして対策を考へることが肝要である。

おわりに

HAARTが登場した1996年頃を機にHIV感染症のイメージは大きく変化した。HAART以前、HIV感染症は感染後5、10年でAIDSを発病し死に至る病であったが、HAART以後は医学的コントロールが可能な慢性疾患となった。しかし、現在でも治療薬はないので服薬を開始すると半永久的治療が原則である。HIV感染症が発展途上国で猛威を振るっていることを考えれば、服用方法は週に1回くらいで、数錠までが良く、副作用がほとんどなく、安価で、しかも有効な薬剤の開発が強く望まれていると思う。また、そのような薬剤が開発されれば、服薬の開始時期は現在より早くなる可能性もある。

HIV感染症に対する治療の最終目標は治癒であり、感染予防のワクチンの開発である。HIVは

高変異性を特徴としており、ワクチン開発は困難を極めているとされている。HIVワクチンが実現するまで時間がかかるかもしれないが、HAARTで病状を安定させ健康を維持し続けるという戦略は勝算が十分にあると考える。HIV感染症の治療の分野では、医療の提供側も受給側も賢明に治療を選ぶ時代となった。

参考文献

- 1) MMWR Recomm Rep 47 (RR-5) : 1, 1998.
- 2) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, Department of Health and Human Services (DHHS), 2006.
- 3) Hammer SM, et al.: JAMA 300:555, 2008.
- 4) HIV感染症治療の手引(第11版), HIV感染症治療研究会, 東京, 2007.
- 5) 小田原隆, 他: 抗HIV治療ガイドライン, 平成19年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「服薬アドヒアランスの向上・維持に関する研究」(主任研究者: 日阪真樹), 2008年3月.
- 6) Hogg RS, et al.: JAMA 286:2568, 2001.
- 7) 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業多剤併用療法服薬の精神的・身体的負担軽減のための研究班: HIV診療における外来予一

医療者マニュアル, 2006年3月.



米国におけるHIV新規感染率の推定と治療ガイドラインの改訂

HIV感染者が最近感染したのか、感染してからしばらく経過しているのかを識別できる測定法「BEDアッセイ」が開発された。HIVのサブタイプB、E、Dに対するIgGを血中総IgGとの相対値で測定し、基準以下なら「感染早期」と推定するもので、HIV感染後に抗体ができてから平均156日以内までの感染診断が可能だという。JAMAに発表されたHallらの論文は、BEDアッセイ技術を疫学に応用したもので、利用可能な保存血で測定したところ、2006年の新規感染者のうち31%が最近の感染と判定された。米国

全体で推定したところ新規感染者は人口10万人あたり22.8人の割合だった。解説者の大阪医療センターHIV/AIDS先端医療開発センターの白坂琢磨センター長によると、こうした米国でのHIV新規感染率の報告は初めてとのこと。同論文では1977年以降に遡っての推定も試みている。Hammerらの論文では、新規薬剤の登場による抗HIV療法ガイドラインの改訂について述べ、CD4値を基にした治療開始時期の早期化、推奨レジメンの変更を提唱している。

JAMA

Hall HI, et al. 2008;300:520-529. Centers for Disease Control and Prevention, USA.

米国におけるHIV感染率の推定

Estimation of HIV incidence in the United States

〈背景〉米国ではこれまで、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)の感染率(新規感染者発生率)が算出されたことはなかった。HIV感染者において最近感染したのか、感染して長期経過したのかを識別できる新しい測定法が導入されたことから、以前より高い精度でHIV新規感染者の発生率を推定することが可能になった。

〈目的〉米国におけるHIV新規感染率を推定する。

〈研究デザイン・設定・患者〉22州で2006年にHIV感染症と新規に診断された13歳以上の患者から採取された診断用血清の残存検体を、BED HIV-1結合酵素免疫測定法により感染が最近のものか、感染後かなり経過しているものか判定した。HIV感染例に関する情報は、2007年6月までに米国疾病管理センター(CDC)に報告された。2006年における22州でのHIV新規感染率を検査頻度で補正する統計手法を用いて推定し、米国全体に外挿した。これらの結果については、40州のHIV診断ならびに50州とコロンビア特別区でのAIDS発症をもとに、1977～2006年のHIV感染率を逆解析(back-calculation)して認証を行っ

表1 米国50州およびコロンビア特別区におけるHIV新規感染者発生率の推定値(2006年)

Table 2. Estimated Rates of New Human Immunodeficiency Virus Infections, 50 US States and the District of Columbia, 2006 ^a	
Characteristic	Rate (95% CI) ^b
Total	22.8 (19.5-26.1)
Sex	
Male	34.3 (29.1-39.5)
Female	11.9 (10.0-13.7)
Race/ethnicity	
White	11.5 (9.6-13.4)
Black	83.7 (70.9-96.5)
Hispanic	29.3 (23.8-35.0)
Asian/Pacific Islander	10.3 (4.2-16.3)
American Indian/ Alaska Native	14.6 (3.0-25.2)
Age, y	
13-29	26.8 (22.8-31.0)
30-39	42.6 (35.7-49.4)
40-49	30.7 (25.8-35.6)
50-99	6.5 (5.1-7.9)

Abbreviation: CI, confidence interval.

^aStratified extrapolation approach. See Table 1 for numerator information.

^bPer 100 000 population; postcensus estimates from the US Bureau of the Census.

た。

〈主要評価項目〉 HIV新規感染率の推定値。

〈結果〉 22州において2006年に推定39,400人がHIVと診断された。BED測定法で調べた診断用6,864検体のうち、2,133検体(31%)は最近の感染と判定された。これらのデータを外挿した結果、2006年に米国全体における新規HIV感染者数は56,300人(95%信頼区間[CI], 48,200~64,500)と推定された;新規感染者の推定発生率は人口10万人あたり22.8人(95%CI, 19.5~26.1)。新規感染者の45%は黒人、男性感染者の53%はMSM(men who have sex with men)であった。逆解析では(2006年末までに

報告されたHIV/AIDS患者数は123万人)、2003~06年における新規感染者は年間55,400人(95%CI, 50,000~60,800)と推定され、HIV新規感染者数は1990年代なかばに増加した後、1999年以降は若干減少し、その後はほぼ横ばいであることが示された。〈結論〉本研究では、従来臨床施設のみに導入されていた最新のHIV測定法を用いた直接測定データにより、米国におけるHIV新規感染率の推定値を初めて示すことができた。米国における新規HIV感染者は現在もMSMおよび黒人に集中している。

©2008, American Medical Association. All rights reserved.

JAMA

Hammer SM, et al. 2008;300:555-570. Columbia University College of Physicians and Surgeons, USA

成人HIV感染症に対する抗レトロウイルス療法:国際AIDS学会-米国専門委員会からの2008年推奨

Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel

〈背景〉新しい作用機序を有する薬剤群を含む、新規の抗HIV薬や製剤が利用可能になり、また初回治療例あるいは治療経験例に対する治療薬選択の最新知見が出され、International AIDS Society-USA(国際AIDS学会-米国専門委員会)が発行している成人のヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症に対する抗HIV療法使用に関するガイドラインの改訂が必要となった。〈目的〉関連分野における新しいデータを要約し、HIV感染症の抗HIV療法の管理および臨床検査モニタリングに関して最新の推奨を提示する。本稿は、抗HIV療法管理において鍵となる領域の指針を示す:初回療法を開始すべき時期、初回療法の選択薬、患者のモニタリング、治療を変更すべき時期と治療選択の最善のアプローチ法、すなわち抗HIV療法経験者に対して最近承認された薬剤(マラビロック、ラルテグラビル、エトラビリン)の最適な使用を含む。〈データ源〉HIVの研究および臨床を専門とする14人の専門家からなるガイドライン検討委員会を設置した。前委員会による報告書の発表(2006年8月)以降2008年6月までの論文や、選択した学術集会(学会)で発表されたデータを収集した。

〈データの抽出・統合〉旧ガイドラインの変更の根拠となりうるデータを(章別に)委員会で吟味した。各章ごとの作業委員がガイドラインの草案を作成し、委員会全体で検討・推奨した。推奨は委員全員の合意をもって決定した。

〈結論〉新しいデータおよび検討の結果、抗HIV療法の開始時期はCD4細胞数が350個/ μ L未満に減少する前が妥当と考えられる。CD4細胞数が350個/ μ L以上の患者での治療を開始するか否かの決定は、併存疾患があるか、AIDSあるいはAIDS以外の疾患に進行する危険因子があるか、治療開始に対する患者の準備状況など——をもとに個々に検討すべきである。血漿中のウイルス量の高い例(100,000コピー/mLを超える場合)、およびCD4細胞数の急速な減少例(1年に100個/ μ Lを超えて減少する場合は治療を早急を開始すべきであるとした旧ガイドラインの推奨に加えて、活動性のB型またはC型の肝炎ウイルス重複感染例、心血管疾患の高リスク例、HIV関連腎症を伴う例では、より早期の治療開始が促される。初回療法の選択薬は、特に併存疾患例では、個々の患者に合わせて選択しなくてはならないが、