

- provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. Nat Med 5 : 512-527, 1999
- 12) Carpenter CCJ, et al : Antiretroviral therapy for HIV infection in 1998. Updated recommendations of the international AIDS Society-USA Panel. JAMA 280 : 78-86, 1998
- 13) DHHS Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Feb 5, 2001 (<http://www.aidsinfo.nih.gov/>)
- 14) DHHS Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Nov 3, 2008 (<http://www.aidsinfo.nih.gov/>)

手術部位感染 (SSI) 対策の実践

手術部位感染 (SSI) 対策の実践

広島大学病態制御医科学講座外科助教授 竹末芳生 編

A 4 変型判 248頁 定価 3,990円 (本体 3,800円 + 税 5%) 送料実費

ISBN4-7532-2176-8 C3047

おもな内容

I. 手術部位感染 (SSI) とは

II. SSI サーベイランス

1. 日本と米国における SSI の現状
2. SSI サーベイランスの実践

III. 周術期管理の要点

1. 術前管理の要点
2. 術中における管理の要点
3. 術後管理の要点

IV. SSI 予防手技

1. 消毒薬使用の実践
2. ドレーンの適正使用
3. 創閉鎖手技
4. 縫合不全予防対策
 - a. 安全な消化管吻合法
 - b. 大腸閉塞, 穿孔性腹膜炎時の手術術式の選択
5. 衛生的手洗いと手術時手洗いの最近の考え方
6. 汚染, 感染手術における SSI 予防対策

V. SSI 発症時の治療

VI. 周術期における抗菌薬の適正使用

1. 予防抗菌薬
2. 術後感染症発症時の治療抗菌薬
3. 市中腹腔内感染症 (消化管穿孔性腹膜炎, 胆道感染) における治療抗菌薬
4. MRSA に対する抗菌治療
5. 緑膿菌などの耐性グラム陰性菌感染に対する抗菌治療
6. 嫌気性菌に対する抗菌治療
7. 真菌に対する抗菌治療

VII. SSI 予防管理

1. 栄養管理と SSI
2. コストを考慮した病棟処置
3. 手術室の環境管理
4. MRSA 感染/保菌患者の隔離予防策および除菌

VIII. SSI 対策における ICT の関与

1. SSI 対策における ICD の役割
2. SSI 対策における ICN の役割
3. SSI 対策における NST の役割
4. SSI 対策における薬剤部の役割
5. SSI 対策における検査部微生物検査室の役割

株式会社 医薬ジャーナル社 〒541-0047 大阪市中央区淡路町3丁目1番5号・淡路町ビル21 電話 06(6202)7280(代) FAX 06(6202)5295 (振替番号)
 〒101-0061 東京都千代田区三崎町3丁目3番1号・TKiビル 電話 03(3265)7681(代) FAX 03(3265)8369 00910-4-33353

62

(247) 25

座談会

抗 HIV 療法の諸問題と HIV インテグラーゼ阻害薬の役割について

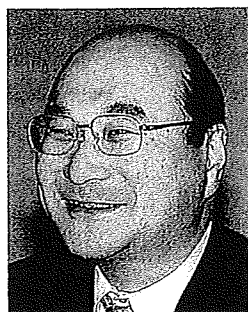
【出席者】(発言順)

- 木村 哲 (司会) 東京逡信病院 病院長
- 岡 慎一 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
- 味澤 篤 都立駒込病院感染症科 部長
- 杉浦 互 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター
臨床研究センター感染・免疫研究部 部長

【2008年10月25日 東京にて開催】



木村 哲氏(司会)



岡 慎一氏



味澤 篤氏



杉浦 互氏

■わが国における HIV 治療の現状

木村(司会) 2008年7月、新しい機序を持つ抗 HIV (human immunodeficiency virus) 薬、インテグラーゼ阻害薬ラルテグラビル(商品名:アイセントレス®*)が日本においても使用できるようになりました。本日はその特徴、使い方、有用性等についてお話しさせていただきたいと思います。まず現状の HAART (highly active anti-retroviral therapy) でどういった問題が起こっているかについて議論いただき、そのような状況下でラルテグラビルをどのように処方すべきかという順番で進めたいと思います。まず岡先生、HIV 感染症治療の現状をお願いします。

岡 現在の治療の基本である HAART は、Key drug (非核酸系逆転写酵素阻害薬: NNRTI, プロテアーゼ阻害薬: PI) から1剤、Backbone (核酸系逆転写酵素阻害薬: NRTI) から2剤を選択する

組み合わせで行われています。治療が長期化するに従い大きくなる問題点の1つに、NRTIのミトコンドリア障害があります。もちろん Key drug でも脂質異常などありますが、現在の治療を受けている人は基本的に NRTI を2剤服用していますので、HAART を受けているすべての患者がミトコンドリア障害のリスクにさらされていることになります。

よく目にするのは、Lipoatrophy という顔が痩せてくる症状があります。これは d-ドラッグと言われるもの、特に d4T により最も多く出現しますが、これを1年程服用すると、6~7割の人に現われてきます。

その他にも乳酸値が上がってくる例が少なからずあり、一部の人には重篤な合併症も起こってきます。治療効果は十分あっても、こういった長期毒性の面から本当に10年、20年と NRTI 2剤を長期にわたり飲み続けることは、一つの大きな問

題点ではないかと考えています。

注^{*1}: アイセントレス[®] : Registered trademark of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N. J., U. S. A

■長期 HAART の問題点

－脂質代謝及び糖代謝異常の観点から－

木村 今、NRTIの長期毒性についてお話いただきましたが、長期毒性の問題という点から脂質代謝異常について味澤先生お願いします。

味澤 我々は、駒込病院における高脂血症の状況(2005年)について検討しました。エファビレンツ(ストックリン[®] *²)及びロピナビル/リトナビル(カレトラ[®] *³)がそのときの2つの主要なKey drugでした(図1)。Backboneはこのときは詳しく調べていないのでどのようなものかわかりませんが、ほとんどAZT(ジドブジン)/3TC(ラミブジン)かd4T/3TCだったと思います。いずれにしても、総コレステロール(TC)は約半年経つとベースより明らかに増加します。また、増加の度合いはロピナビル/リトナビルをKeyとするレジメンの方が高いですね。

中性脂肪(TG)では、ロピナビル/リトナビル群が半年でかなり高値になります。それに比べ、エファビレンツ群ではTGの上昇はわずかでした。

実際、HAARTが日本でされるようになり約11年ですが、11年間同じ薬を服用している方はただの一人も恐らくいないと思います。今後、どのように薬を選択していくのかということが重要

になってくるのではないのでしょうか。

木村 先ほど岡先生のお話にあったKey drugとBackboneに分けて考えると、Key drugのほうではプロテアーゼ阻害薬のロピナビル/リトナビルが、NNRTIのエファビレンツよりも脂質に対する影響が強いということですか。

味澤 そうですね。ロピナビル/リトナビルが現在最も脂質代謝への影響が強いと思います。

木村 岡先生、糖代謝については何か経験がございますか。

岡 糖代謝は、やはりプロテアーゼ阻害薬による影響が強いと感じています。特にロピナビル/リトナビルでは、インスリン抵抗性や血糖が上がってくることをしばしば経験します。

注^{*2}: スtockリン[®] : Registered trademark of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N. J., U. S. A

注^{*3}: カレトラ[®] : 登録商標

■長期 HAART の問題点

－耐性の観点から－

木村 従来のHAARTを長期に使っていると、このような代謝異常等が蓄積してくることがありますが、同じく長期投与に絡んで、ウイルスの薬剤に対する耐性の点から杉浦先生にお話しいただきたいと思います。

杉浦 私のところでは、1996年から保険収載されるまでの10年間、日本全国からの検体の薬剤耐性検査を行っていました。そのときの薬剤耐

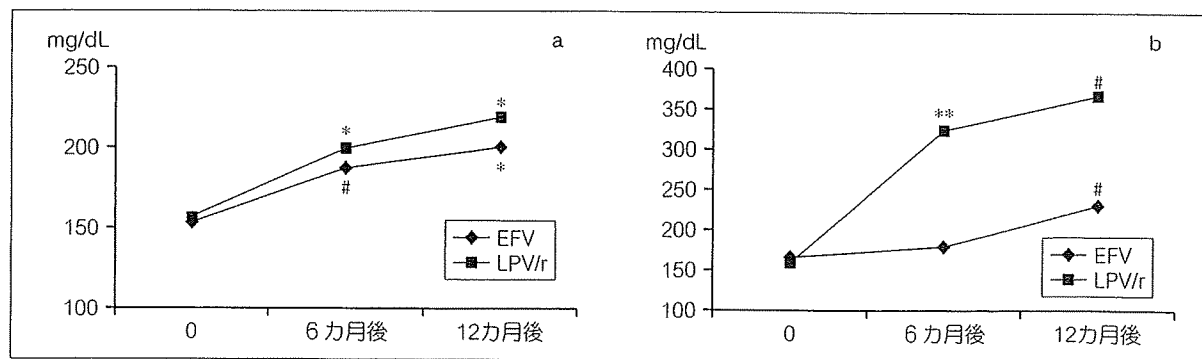


図1 Key drugをEFVとLPV/rにした場合のTCの推移(a)とTGの推移(b)

(a) EFV(エファビレンツ) n=186, LPV/r(ロピナビル/リトナビル) n=41, * < 0.005, # < 0.01

(b) EFV n=186, LPV/r n=41, # < 0.01, ** < 0.05

(2005年駒込病院)

表1 我が国における薬剤耐性 HIV の現状

新規 HIV/AIDS 症例に見る薬剤耐性変異の検出頻度

薬剤耐性変異の検出される頻度は確実に増加しており欧米の報告よりは少ないものの

- ① 1割弱の症例に何らかの耐性変異が見出される。
- ② 見出される耐性変異に強い耐性を示すものは稀である。
- ③ 耐性変異による感染の危険因子は不明である。

既治療患者における薬剤耐性による難治症例の頻度

2004年以前の感染研での薬剤耐性検査の結果からは薬剤耐性の頻度は治療失敗例の30%~50%に達していた。また薬剤耐性は間違いなくこれらの症例の予後を左右している。

HIV/AIDS 診療に関わる主要な施設を対象にしたアンケート調査結果では、薬剤耐性で治療困難に陥っている症例は数%と推定される。

性の割合は、治療が失敗してうまくいかない人を調査すると、約3割から5割程度耐性が見つかったという状況でした。

その後の調査で、その患者たち（耐性が入っている3割~5割の患者）のほとんどがその後の治療で salvage できているという状況がわかりました。特にロピナビル/リトナビルが使用できるようになって以降、恐らく薬自体の抗ウイルス効果が強くなったことと、アドヒアランスが大幅に改善したからではないかと思えます。飲みやすくなってきちんと飲むようになったおかげで、耐性例の7割程度が salvage に成功しています。

ただ、多剤耐性になると salvage できる割合は随分と落ち、非常に治療困難に陥っている症例が多い様です。そこで、我々は、HIV/AIDS (acquired immunodeficiency syndrome) の治療をしている主要な施設、47施設に対してアンケート調査を行いました。そのうち実際に多剤耐性で、現在、インテグラーゼ阻害薬が出る前の薬では対処ができていない例が50例近くありました。HAARTを行っている患者の恐らく数%と頻度的には非常に少ないのですが、それでも数十名にのぼる治療困難者がいるということになります(表1)。そういった人たちの背景を見ると、HAART以前、1990年初頭から治療を受けている人たちがほと

んどでした。数は少ないもののやはり深刻な問題であることには間違いなく考えています。ですから、新しい薬の登場は非常に待ち望んでいたことであり、こういった患者を救済できる可能性が高いと信じています。

■現在まで明らかになっている
ラルテグラビルの有効性
—既治療患者を対象とした
BENCHMRK study—

木村 現状では、副作用の問題や耐性の問題が生じており、従来の薬剤に耐性のウイルスにも有効な新規の薬剤、及び安全性の高い薬剤が非常に期待されることが分かりました。今回、新しい作用機序を持つインテグラーゼ阻害薬ラルテグラビルが使えるようになりましたが、現在までに明らかとなっている海外における臨床成績、BENCHMRK studyと004 studyについてお話を聞きたいと思えます。最初に岡先生BENCHMRKについて成績の概略を紹介いただけますか。

岡 BENCHMRKとは、多剤耐性ウイルスを有する患者に対し、その時点での一番有効だと考えられる組み合わせ(最適基礎療法:以下OBT)にラルテグラビルを追加する群(ラルテグラビル+OBT)とプラセボを追加する群(プラセボ+

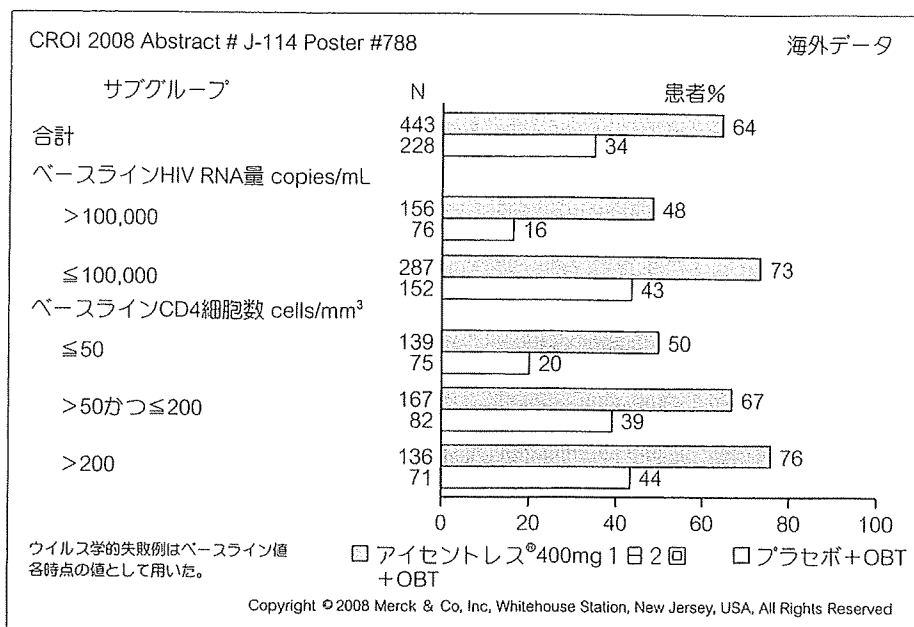


図2 BENCHMRK-1試験とBENCHMRK-2試験を併合した有効性
第48週にHIV RNA量 < 50 copies/mLであった患者のベースラインHIV RNA量別およびCD4細胞数別の割合。

OBT)とで、有効性、安全性を比較した試験です。

その結果、48週時点においてHIV-RNA量 < 50 copies/mLに達成した患者は、ラルテグラビル群64%、プラセボ群34%と有意にラルテグラビル群で優れていました。その内訳を細かく見てみますと、ラルテグラビル群のOBTにダルナビルとT20が含まれた群では、89%と多剤耐性で治療の手立てがなかった患者においてもほぼ9割近い患者が治療成功しているという結果が得られました。

これに比べ、ラルテグラビルもなく(プラセボ群)、ダルナビルもT-20も含まれていない、いわゆる従来薬群では20%でした。それと対比すると極めて高い有効性がよくわかります。また、安全性の面では、両群で有意な差は生じていません。つまり、プラセボと同程度の安全性であったということです(図2)。

—未治療患者を対象とした004study—

木村 ラルテグラビルを使用することで、かなり高い有効性が得られるというお話でしたが、脂質代謝等についてはいかがでしょうか。味澤先生、004 studyについて脂質代謝への影響も含め

紹介をお願いします。

味澤 004studyは、治療経験のない患者に対する第2相試験です。48週目まではラルテグラビルの用量設定試験も兼ねており、各用量のラルテグラビルとエファビレンツを比較し、48週から96週までは現在のラルテグラビルの用量(400mgを1日2回)とエファビレンツを比較しています。

結果は、抗ウイルス効果においても、CD4上昇においてもエファビレンツとほぼ同程度の効果が得られています。エファビレンツは第1選択薬のKey drugですから、恐らくラルテグラビルを未治療患者へ投与しても同程度の有効性があると思います。

それから、副作用についてですが、エファビレンツはTCが増加することは知られていますが、ラルテグラビルはほとんど増加しませんでした。また、TCだけではなくLDL-C、TGも投与前と比べ増加していませんでした。以上のことから、ラルテグラビルは脂質代謝に対し悪影響を与えない薬剤であることがわかりました(表2)。そういった点でも非常に優れています。

木村 そうすると、BENCHMRKの様に、従来

表2 血清脂質に与える影響 (96 週次)

	RAL* (N=160)		EFV (N=38)		RAL vs EFV
	Baseline Mean	Mean Change	Baseline Mean	Mean Change	
総コレステロール	166.2	+ 1.1	168.9	+ 24.0	P=0.002
LDL コレステロール	103.9	- 5.8	108.5	+ 4.4	P=0.045
HDL コレステロール	38.0	+ 7.4	37.9	+ 13.0	P=0.017
トリグリセライド	134.7	- 10.8	126.1	+ 13.4	P=0.145
Total : HDL ratio	4.6	- 0.7	4.6	- 0.7	P=0.689

* All RAL dose groups combined ; both groups with TDF and 3TC

ベースラインからの平均変化量をあらわす。RAL (ラルテグラビル) は総コレステロール, LDL コレステロール, トリグリセライドを上昇させなかった。(AIDS 2008, Abstract TUAB0102)

の薬で十分に治療できなくなった患者に対しても非常に有効性が期待できることと, 004 study から, 従来の薬で強かった脂質に対する悪影響がかなり回避できることが明らかにされました。

■いつ, どのように, どういった患者にラルテグラビルを処方するか

木村 ラルテグラビルは従来の HAART で問題となってきた長期投与に伴うさまざまな問題点をかなり解決する薬剤と思われます。では, この新しい薬剤をどのように使っていくか, どのような患者に使っていくかという点についてご意見を伺います。

岡 現在, ラルテグラビルの日本での適応症は, 1つは, あるクラスの治療薬に不認容である, すなわち副作用等で使用できない場合と, もう1つは, 幾つかの薬剤に耐性を示すウイルスを有している場合という2つの縛りがあります。先ほどの BENCHMRK で見ても, 多剤耐性に効くのは最も期待される場所ですが, 副作用回避のためにどういう形で使われているのかを少し挙げたいと思います (表3)。

今まで我々が処方してきた中でのまとめですが, 実感として非常に良いのが血友病の患者に対する使用です。プロテアーゼ阻害薬は程度の差はあるものの出血傾向の副作用があり, こういった患者に処方していると非常に大きな問題となっ

表3 ラルテグラビルが有効であった症例のまとめ

多剤耐性ウイルスに対する救済療法にさらに下記のように改善が加えられた。

- ① 血友病患者の PI による出血傾向が改善
- ② PI による肝障害が改善
- ③ PI による脂質代謝異常が改善
- ④ RTV による下痢が改善
- ⑤ EFV の中枢神経系副作用が改善

PI : プロテアーゼ阻害薬

てきます。プロテアーゼ阻害薬からラルテグラビルに切り替えることにより, それが劇的によくなります。

それから, これは症例によりますが, ラルテグラビルに切り換えることによりプロテアーゼ阻害薬による肝障害が長期続いてきた症例が改善したり, 脂質代謝異常が改善した症例も経験しています。また, ロピナビル/リトナビルは消化器症状が出現し特に下痢をする症例が多くみられますが, そういう症例をラルテグラビルに切り替えると下痢の症状がよくなるということが見られます。それと, エファビレンツを服用している患者の中枢神経系の副作用も, 切り替えることによってなくなることを経験しています。

ラルテグラビルの長期安全性については, 今後検討する必要がありますが, 少なくとも出血傾向や, 下痢, 中枢神経系の副作用, 既存の抗 HIV 薬

を服用してすぐに出てくるような副作用に対しては著明な改善が見られます。実感としては、副作用で切り替えた後、次の月に来院した患者の顔は非常に明るくなっています。「副作用が劇的になくなりました」という感じです。そういった意味では非常に良い薬剤であると感じています。

ーラルテグラビル変更後肝機能異常が正常化した症例ー

この症例はC型肝炎を合併した血友病患者です(図3)。肝障害が長く続き、今までインターフェロン治療等に反応せず、いろいろ手を尽くしましたがALTがなかなか下がらない患者でした。ラルテグラビルに切り替えてみたところ、すぐにALTは低下し正常値となりました。この例は、実はC型肝炎が悪かったのではなく、ロピナビル/リトナビルの肝障害によるものだったということがわかりました。ですから、すべての症例で同様とは限りませんが、一部の症例において、このように肝障害のよくなるケースが見られることとなります。

ーラルテグラビル変更後中枢神経症状、脂質代謝異常が正常化した症例ー

また、次の症例はエファビレンツによるもやもや感の症状が非常に問題だった患者です(図4)。ラルテグラビルに切り替え後、すっかりその症状がなくなりました。先ほど味澤先生が説明されたように、エファビレンツはやはりTCやLDL-Cが

高くなるケースがありますが、この患者も300前後あったTCが切り替え後すぐに正常値になったということで、脂質代謝異常も一緒に治ってしまったというケースです。

木村 味澤先生、何か追加するコメントはありますか。

味澤 ラルテグラビルは非常に良いのですが、結局今のところ1日2回なので、現在1日1回服用に結構皆さん慣れてしまっています。そこが少し気がかりです。逆に1日2回服用している方も結構います。その2回服用の薬剤の中でも、ロピナビル/リトナビルで下痢をしているとか、発疹が出てしまう患者もいますし、相変わらずインジナビルを服用している患者もいます。そういう症例は、ラルテグラビルに切り替えられると考えているので、多剤耐性で切り替えというのは意外と少なく、むしろ副作用で切り替えたいと考えています。

木村 そうすると、むしろ副作用回避のために切り替えるケースのほうが多いのですね。

味澤 そうですね。あとは、やはりラルテグラビルはCYPで代謝されず、阻害、誘導もしないので薬物相互作用が少ないという利点があります。ですので、ほかの疾患の治療を行う際、ラルテグラビルの使用を考慮します。現在、結核というほとんどエファビレンツベースになってしまっていますが、エファビレンツが使えない患者にはラルテグラビルが良いのではと思います。リファブ

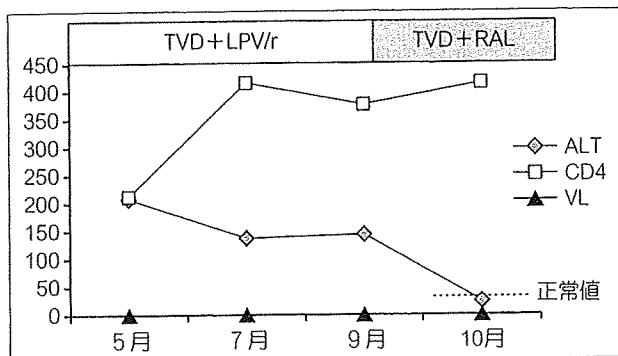


図3 ラルテグラビルに変更し肝障害の改善した症例

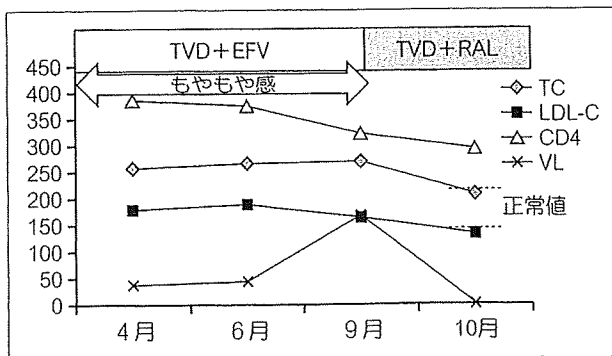


図4 ラルテグラビルに変更しもやもや感と脂質異常が改善

チンも出ましたが、やはりリファブチンは結核治療の本当のエビデンスはないので、できればリファンピシンが使えたほうが良いと思います。

一薬剤耐性変異から考えた切り替えのタイミング

木村 杉浦先生、薬剤耐性変異の面から見て、この薬はどういう症例に使えばいいのでしょうか。

杉浦 まず、切り替えるタイミングについてですが、多剤耐性ウイルスを有する患者にラルテグラビルを投与する際、一番気をつけなければならないのは、ラルテグラビル以外に1剤以上感受性を示す薬剤と併用すべきであるという点です。ですので、ラルテグラビル以外に何を組み合わせるかということを見ると、あまり前の薬を長く使い耐性を蓄積させないほうがよいのではないのでしょうか。プロテアーゼ阻害薬の場合、例えばロピナビル/リトナビルで効果不十分のまま長期に使用すると薬剤耐性変異が蓄積します。すると、ラルテグラビルと組み合わせて使わなければならない薬の選択肢が狭まっていくと思われれます。

恐らく多くの場合はダルナビルが使用されているでしょう。ダルナビルもナイーブから使う場合と、既に数種類のプロテアーゼ阻害薬を使って耐性が蓄積してしまった症例に使うのとでは、有効性が違ってくる可能性があります。同様に、逆転写酵素阻害薬についても、効果が不十分な状態で治療を続け耐性を蓄積させると、やはり耐性のレベルが上がり、次に使う薬が制約やある程度影響を受ける可能性があるのです。その辺のタイミングが難しいと思います。要するに、組み合わせて使う薬のほうも少し考えながら、耐性の観点から使用しなくてはいけないのではないかと思います。

少し気にしていますのは、最近の薬剤耐性検査の実施率がそれ程高くないということです。特に薬剤耐性が理由ではなく副作用などで切り替える場合は、ベースラインが低い事もあり恐らく先生方は耐性検査はあまり行わないのではという気がしています。しかし一方で、例えばロピナビル/リトナビルのような薬剤は、ある程度の耐性が蓄積してもウイルスを抑制し得る力を持っているの

で、耐性変異がマスクされていると思います。

そういった症例にラルテグラビルを副作用で切り替えた際、万が一にも治療に失敗し、耐性となったときに、ラルテグラビル投与前の薬剤の耐性変異の情報がないと何が原因かわかりません。次に打つ手がなかなかわかりづらいというケースもありますので、理由はともかく、こういった新薬を使う際は、ベースラインが低くとも検査ができる場合がありますので、一応検査をすべきだと考えています。

木村 不十分な効果ですと引く張らないで、切り替えるならなるべく早目に切り替えることが1つと、そういうときには必ず検査をするということですね。

杉浦 そうです。

岡 確かに今、杉浦先生がおっしゃったように、例えばロピナビル/リトナビルを副作用のため、ラルテグラビルに1剤だけ切り替えたときに、本当はNRTIに耐性を示していたけれども、マスクされていたことにより、今度治療失敗につながる可能性がありますので、十分注意しないといけません。

一ラルテグラビル 日本における長期服用患者のデータ

木村 米国以外の症例でExpanded Access Program (EAP)に組み込まれたのは、岡先生の症例が世界で第1例目と伺っていますが、この方は使ってからどれぐらいたちますか。

岡 この方は、ラルテグラビルに切り替えたのが2007年4月です。血友病の患者で、もうこの患者こそ薬剤をすべて使い尽くしていたので、2006年の夏までは3TC単剤でともかくウイルスフィットネスを落とそうとしました。CD4は10以下で、たびたび発熱し、1年の半分は入院しているという状況でした。

彼は、今までいろいろ少しずつ薬剤を切り替えて治療失敗してきた経緯もあったので、ともかくダルナビルが米国で認可されるまで待つて、ダルナビル、T20、TDF/FTC (ツルバダ® *)の3剤が揃ったところでHAARTを開始しました。とこ

ろが、T20の注射の痛みに耐えきれなくて一度中断してしまいました。そんな時に、ラルテグラビルがEAPで使用できることになり、2007年4月にT20をラルテグラビルへ切替え、もう一回HAARTを再開できたケースです。この患者は、ラルテグラビルがなかったら途中で治療を脱落していたでしょう。

ラルテグラビルへの切替後は非常に調子がよくて、今現在はCD4も300を超えて安定期に入っています。以前まで入退院を繰り返していたのが、今は3カ月に1回の外来通院となり、完全に社会復帰できたという例です。

木村 ラルテグラビルを使い始めてから1年半ですが、今のところ副作用もなく劇的に良くなり、順調に経過しているということですね。

岡 そうですね。唯一、2006年8月の3TC単剤投与時よりもだるさを感じており、自覚的な副作用が発現していることが、この人にとっては特徴的だと思います。しかし、このだるさは日中の活動中にはほぼ何も感じず、帰宅後に眠くなる程度です。それ以外の臨床検査値、肝機能、腎機能はすべて正常値です。今、ACC(国立国際医療センター)で20人前後の患者にラルテグラビルを使用していますが、他にだるさを訴える患者はおらず、一部の患者で発現する副作用であると考えられます。

注*4: ツルバダ® : 登録商標

■ラルテグラビルの今後の位置づけ

木村 ラルテグラビルは副作用も少なく、高い有効性が認められていますが、今後、この薬がどのように使用されると考えられるか、あるいはどのように使用されるのが望ましいのかについて、岡先生、お話をお聞かせいただけますか。

岡 例えばNNRTI, NRTIを温存し、PI, インテグラーゼ阻害剤, 進入阻害剤で治療することも可能になります。それで万が一失敗しても、まだ今の第一選択薬が使用できるので、より副作用の少ない薬剤をファーストラインで使用する時代が来ると思います(図5)。

そうすると、今は絶対に外すことのできない

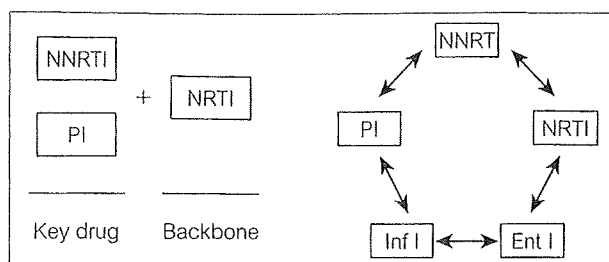


図5 将来の治療ガイドライン

より副作用の少ない治療薬の組み合わせで長期治療を目指す。

NRTIを初回は避けて、例えばインテグラーゼ阻害薬とNNRTIで治療し、それでだめなら、プロテアーゼ阻害薬、NRTIに切替えるということも可能になります。今のようにKey drug, Backboneできっちり固まった組み合わせではなく、もう少しフレキシブルな組み合わせになるのではないかと期待をしています。ぜひNRTIを除いた組み合わせで、きちんとした治療効果が認められればよいと考えています。

木村 今のポイントは2つあると思います。1つは、ラルテグラビルがファーストラインの治療薬としても十分期待できるのではないかとということ。もう1つは、現在のセントラルドグマであるBackboneにラルテグラビルを位置づけるという考え方です。2通りの使い道が今後あるというご意見ですが、味澤先生、004studyの成績などを見て、ラルテグラビルがファーストラインで使用される見込みはありますでしょうか。

味澤 今のところ非常に副作用が少ないですし、さらに長期のデータにおいても安全性が認められれば、ファーストラインでラルテグラビルを使用し、なるべく副作用を発現させずに治療を継続することが可能になると考えられます。やはり1日1回投与で済めばそれが一番患者にとって好ましいので、今後の開発に期待されます。

木村 現在は1日2回投与(分2)ですが、1日1回投与(分1)でも大丈夫というエビデンスが出れば、さらに使いやすい薬になるということですね。今後は1日1回投与の開発についても力を入れていただきたいと思います。本日はありがとうございました。

OVERSEAS

CONGRESS REPORT

XVII International AIDS Conference

第17回 国際エイズ会議 Mexico City 2008

(2008年8月3日～8日、メキシコシティ)

リポーター 木村 哲
東京通信病院 病院長

ラテンアメリカで初の国際エイズ会議として注目された第17回国際エイズ会議は、2008年8月3日～8日にわたり、標高2,240mのメキシコシティで開催されました。

開会式は市中心部の広大な公園にある国立劇場で行われましたが、入場には登録バッジのほかにパスポートの提示が求められ、ボディチェックの後、金属探知のゲートをくぐるという厳戒ぶりでした。しかし、ラテンの陽気な歌や派手で情熱的な民族舞踊で始まったこともあり、IAS(国際エイズ学会)会長、メキシコ大統領、同保健大臣、ならびにUNAIDS(国連合同エイズ計画)、WHO(世界保健機関)、国連などのスピーチがありました。が、例年になく拍手が多い開会式でした。

Universal Action Now

学会場は郊外にあるCentro Banamexという大きな建物でしたが、なにしろ参加者数は2万2千人。大変賑やかで、広いロビー(写真1)もまともに歩けないほどでした。小川を挟んですぐ隣にある競馬場も登録受付やGlobal Villageに活用されていました。ちなみ

にBanamexとは昔の国営銀行の名前(Banco de Mexicoの短縮形?)で、民営化後もそのままの名称で銀行をしているとのこと。街にはBanamexの支店やATMが見られました。

さて、今回の学会のテーマは“Universal Action Now”でした。意味するところは、2010年までにHIVの予防・治療・ケア・

支援をすべての人が享受(Universal Access)できるようにし、差別・偏見をなくすという2つの目標を達成するために「皆で今すぐ行動しよう」との呼びかけです。

治療については、新薬の成績の紹介もありましたが、“3 by 5”(2005年までに300万人に治療を提供する)が2年遅れで達成されたものの、まだHAARTを必要とする人の僅か30%にしか提供されていない。毎年、270万人の新たな感染者が発生しているので、今のペースではHAARTを必要とする人の増加に追いつかないとの危機感が演出されていました。Clinton元米国大統領が講演で140万人分の治療費を寄付すると表明したことも話題となっていました。

検査のscale upのために 即日検査とPITCを

抗体検査についてはどこの国でも感染者のごく一部しか受けていないことが大きく取り上げられ、検査のscale upの議論が熱心に行われていました。Scale upに対しては即日検査の普及と、VCT(voluntary HIV counseling and testing)と並行して行うPITC

(provider-initiated testing and counseling)が効果的との報告がなされており、PITCを国の施策として実践しているところもありました。日本でも医療機関を受診しながらHIV感染症が見落とされている現状があるので、VCTに加え積極的に医療機関でも検査を行うことで、感染を早期発見し、感染者の健康維持・AIDS発症予防を推進すべきと思われます。

MSM対策が喫緊の課題

疫学動向としては、米国で若いMSM(men who have sex with men)の新規感染者数が減少に転じ、流行の制御期に入ってきたことが注目されました。これは早期検査・早期発見による伝播予防効果とHAARTによる伝播予防効果の複合的效果と考えられるとUNAIDSのPiot氏。エイズ予防財団で取り組んでいる「エイズ予防のための戦略研究」の手法と全く同じで、勇気づけられました(写真2)。一方、米国を除く各国ではMSMの患者・感染者が急増しています。個人的会話ではタイのKiat教授もインドのSamuel教授も日本同様、MSMの新規感染者、発症者が急増していると言っている。各国にとってMSM対策が喫緊の課題と言えます。

ワクチン開発についてはNIH(米国立保健研究所)のFauci氏が「有効なワクチンの開発は困難であるが可能である」と2回繰り返し、強調していたのが印象的でした。

会期の数日間を高山病にもならず、過ごすことができました。次回には2010年にウーンで開催されます。



写真1
学会場の広い
ロビー(開会前)
このロビーが
人で溢れた。



写真2 人気絶好調だった
日本のエイズ予防財団のブース

HIV感染症「治療の手引き」〈第12版〉

2008年12月にHIV感染症治療研究会[※]による“HIV感染症「治療の手引き」”が改訂された。今回の第12版は、米国DHHSのHIV感染症治療ガイドライン2008年1月29日の改訂^{※※}やIAS-USAの抗HIV療法のガイドライン(2008年8月6日)などを踏まえ更新したものである。最も重要な改訂部分は「治療開始基準」であろう。また早期発見の重要性を鑑み、「早期発見の重要性」、「急性HIV感染症の診断と管理」を新たに追加した。「初回療法として推奨される多剤併用療法」では“ダルナビル+リトナビル”を追加し、随所に本年新発売されたインテグラーゼ阻害薬の情報も織り込んだ。「妊産婦に対する抗HIV療法と母子感染予防」や「HIV陽性の母親から生まれた児に対する予後管理」の章に関しては、AZT単剤中心の記載を、最新のDHHSガイドラインに沿った形で大幅改訂を行った。研究会の議論の結果第12版の内容が決定された後の11月3日にDHHSガイドラインの改訂が行われた^{※※}。HIV領域の情報の更新は早く、いつも鬼ごこの様である。主要箇所については齟齬がないことを確認しているが、細部については検討していく必要があると思われる、今後も研究会発信の情報にご注意いただきたい[※]。

以下に主要改訂箇所を解説した。

※ HIV感染症治療研究会ホームページ <http://www.hivjp.org/>

※※ Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents (<http://aidsinfo.nih.gov/>)。なお、2008年11月3日に新たな改訂ガイドラインが発表されている。

アドバイザー:

木村 哲

東京通信病院 病院長
HIV感染症治療研究会 代表幹事

抗HIV療法をいつ開始するか

治療開始基準

無症状でもCD4陽性リンパ球数<350で治療開始が推奨されるだけでなく、妊婦、HIV腎症患者、HBV重複感染者患者で肝炎の治療を必要とする患者では、CD4陽性リンパ球数に拘らず治療開始が推奨される(表1)。従来、免疫能をある程度以上に維持し、AIDS発症を防ぐことが治療の目的だったが、

近年の“HIVが血管にいること”自体が非AIDS合併症を引き起こし、ひいては生命予後を悪化させることがわかってきて、上記のような症状を有する患者ではCD4陽性リンパ球数の値に拘らずHIVを減らすために治療開始が推奨されることになった。本誌TOPICS(p.1~4)で岡先生が背景を解説されているので、そちらも参照されたい。これによって、今まで経過観察中であったが治療を開始する患者が大勢出てくると考えられ、HIV診療現場に与える影響は非常に大きい。

表1 未治療患者に対する抗HIV療法の開始基準(推奨)

(CD4陽性リンパ球数の単位:/mm³)

臨床症状、CD4数	推奨
<ul style="list-style-type: none"> • AIDS発症¹⁾ • CD4<200¹⁾ • CD4 200~350¹⁾ 	HIV療法開始を推奨
<ul style="list-style-type: none"> • 妊婦²⁾³⁾ • HIV腎症の患者²⁾ • HBV重複感染者でHBV感染症治療を必要とする場合²⁾⁴⁾ 	
CD4>350で上記以外の場合	結論が出ていない ⁵⁾

- 1) AIDS発症およびCD4<200の患者に対しては、CD4が200~350の患者に対してよりも治療開始の推奨度が強い。
- 2) 妊婦、HIV腎症の患者、HBV治療を必要とする重複感染者では、CD4の値にかかわらず治療開始を推奨する。
- 3) 妊婦に対する抗HIV療法については、「HIV感染症「治療の手引き」(第12版)」29~30ページを参照。
- 4) HBV重複感染者に対する抗HIV療法については、「HIV感染症「治療の手引き」(第12版)」25ページを参照。
- 5) CD4>350で無症状の患者に対する治療開始の妥当性については、結論が出ていない。これらの患者に対して治療

を開始するかどうかは治療に伴うリスクとベネフィット、合併症および長期治療に対するアドヒアランスへの患者の準備状況や意思を考慮に入れるべきである。

注) HIV患者の治療における経済的負担軽減のための社会資源のひとつとして「重度心身障害者医療費助成制度」がある。この制度の利用のためには身体障害者手帳(免疫機能障害)を取得する必要がある。その手帳の等級により助成の範囲や受けられるサービス内容が異なる。医療費助成制度については「HIV感染症「治療の手引き」(第12版)」33ページを参照。

抗HIV療法をどう行おうか

初回療法として推奨される多剤併用療法と1日投与剤数

新たにPIの“ダルナビル+リトナビル(BID)”を「好ましい組合せ」に追加した。ただし、ダルナビルはわが国ではまだ「他の抗HIV薬で効果や忍容性に問題があった症例」にのみ投与が認められている点に注意が必要である。DHHSガイドライン2008年11月3日版では、心筋梗塞リスクや過敏性リスク、高ウイルス量の患者で効果が劣るとの臨床試験中間報告などから、ABC/3TCは代替の位置づけに変わったが、日本人ではHLA-B*5701陽性率は低く、心血管系の副作用の報告は問題になっておらず、高ウイル

ス量の患者に対しても優れた効果を示す報告もあることなどから、本レジメンは依然として日本人には使いやすいと考え、「好ましい薬剤」のままとした(表2)。今後のデータに注目し、必要に応じHIV感染症治療研究会でディスカッションを行いたい。

治療に注意すべき患者層

HBV重複感染症

治療を必要とするHBVを重複感染する場合は、CD4陽性細胞リンパ球数に拘らず治療開始を推奨することを盛り込んだ。治療に際しては耐性誘導を防ぐため、TDFとFTCを含むHAARTを行う。

HCV重複感染症

IAS-USAガイドラインでは治療を必要とするHCV重複感染症患者も、CD4陽性リンパ球数に拘らず治療開始が推奨されることから、その旨を追記した。

結核合併例

わが国でもリファブチンが発売されたことから、その情報を盛り込んだ。リファンピシンより薬剤相互作用が少ない利点がある。

悪性腫瘍合併例

治療長期化に伴い、AIDS指標疾患の悪性腫瘍のみならず、非AIDS指標疾患の悪性腫瘍がHIV患者の生命予後に影響をもたらすようになったため、今回新たに追記した。抗癌化学療法で用いる薬剤と抗HIV薬との相互作用や副作用の重複に注意が必要であり、このような患者の治療については専門家の意見を求めることが望ましい。

妊産婦に対する抗HIV療法と母子感染予防

従来AZT単剤療法中心に記載していたが、近年ではわが国でも多剤併用療法が主流となっていることから、DHHSガイドラインに沿った併用療法を中心とする記載に、全面的に改訂した。

HIV陽性の母親から生まれた児に関する予後管理

こちらの項も、DHHSガイドラインに沿った記載にすべく、全面的な改訂を行った。

表2 初回療法として推奨される多剤併用療法と1日投与剤数

- カラムAおよびカラムBから1つずつを選択する。

各薬剤の()内の数字は標準的な1日投与剤数(合剤がある場合はそれを用いた場合の数を記載)であり、必要に応じて増減を検討する。AZT/3TCについてはコンビビル®(1日2錠)、ABC/3TCについてはエブジコム®(1日1錠)、TDF/FTCについてはツルバダ®(1日1錠)といった合剤を用いると、服薬剤数を減らすことができる。

NRTI: 核酸系逆転写酵素阻害薬 NNRTI: 非核酸系逆転写酵素阻害薬 PI: プロテアーゼ阻害薬

QD: 1日1回投与、 BID: 1日2回投与
アルファベット順、/(スラッシュ): 合剤のある組合せ
()内は1日服用剤数

		カラムA (NNRTI or PI) ¹⁾		+	カラムB (NRTI)
好ましい 薬剤	NNRTI	EFV ²⁾ [QD] (1 or 3) *		+	ABC*/3TC ⁷⁾ [QD] (1) TDF***/FTC ⁷⁾ [QD] (1)
	PI	ATV**+RTV [QD] (2+1) FPV+RTV [BID] (2+2) LPV/RTV [BID] ³⁾ (4) DRV+RTV [BID] ⁴⁾ (6)			
その他の 好ましい 薬剤	NNRTI	NVP ⁵⁾ [BID] (2) ***		+	AZT/3TC ⁷⁾ [BID] (2) ddI+3TC ⁷⁾ [QD] (3~4) ***** (ddIは汎用されているECカプセル[QD]を) (前提として投与回数と錠数を記載)
	PI	ATV ⁶⁾ ** [QD] (2) FPV [BID] (4) FPV+RTV [QD] (2+1~2) **** SQV+RTV [BID] (4 or 10+2) *****			

1) PI 1剤または2剤(PIの血中濃度を上げるために低用量RTVを併用)。

2) EFVは妊娠第一期または避妊薬を服用していない妊娠の可能性のある女性には推奨されない。

3) LPV/RTVを好ましいと位置づけている主要な臨床試験はBIDである(注: LPV/RTVのQD処方では米国でのみ初回治療に認められている)。

4) IAS-USAでは初回療法の好ましい薬剤として推奨されているが、本邦で承認されているのは「他の抗HIV薬にて十分な効果が期待できない場合、忍容性に問題があると考えられる場合に限り使用すること」である。

5) NVPは症候性肝障害のリスクが高くなるのでCD4>250/mm³の成人女性またはCD4>400/mm³の成人男性には使用すべきではない。

6) DHHSガイドラインではATVはTDFとの併用時にはRTVでブーストしなくてはならないとされているが、他のNRTIとの併用でもATV単独では血中濃度のばらつきが大きいため、実際には低用量RTVを併用することが多い。

7) 3TCとFTCは代替である。

- 治療開始に関する患者の考え、アドヒアランス、服用薬剤数・服薬頻度・食事などの条件、HIV感染症の重症度、副作用、合併症、妊娠、薬物相互作用などを考慮し、個々の患者に応じて選択する。

★ ABC/3TC投与はDHHSガイドラインでHLA-B*5701が陰性の患者に対してのみ「好ましい薬剤」に位置づけられている。日本人ではHLA-B*5701陽性率は0.1%と極めて稀である。

★★ TDFとPIとの組合せは、以前は「好ましい組合せ」ではなかったが前回新たに加えられた。しかしいくつかのPIとは併用することでTDFのAUCが増加することが報告されており、腎障害等のTDFの副作用が増強される可能性があるため注意が必要である。TDF投与前には腎障害のリスクを検討し、投与後は腎機能のモニタリングを行うことが望ましい。

* EFV: 錠剤の場合は1T、カプセルの場合は3Cap。

** ATV: RTV併用時は150mgカプセル、非併用時は200mgカプセル。

*** NVP: 最初の2週間は1T、その後2T [BID]。

**** FPV+RTV [QD] (2+1) は承認申請中。

***** SQV: 錠剤の場合は4T、カプセルの場合は10Cap。

***** 3TC: 300mg錠の場合は1T、150mg錠の場合は2T。

抗HIV療法の進歩と課題



エイズ予防財団 理事長
東京通信病院 病院長
木村 哲

現在、世界中に広まっているのはHIV-1で、HIV-2の流行は西アフリカなどの一部の地域に限られている。これまでに全世界で約7,000万人がHIV-1（以下HIV）に感染し、その内、約3,000万人程度が既に亡くなっている。感染者の3分の2はサハラ以南のアフリカ諸国に集中しているが、最近では中国南部、インド、ミャンマーなどで著しく増加しており、結核の多い国では両者の合併が深刻な問題である。日本でも新規のHIV感染者数、エイズ発症者数ともいまだに歯止めがかからず毎年増加の一途を辿っている。

1981年に初めてエイズ事例が報告されて以来、「死に至る病」として恐れられていたHIV感染症も1990年代半ばに多剤併用療法 Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) が可能となり、「長期にわたりコントロール可能な病」へと変貌を遂げた。しかし、HAARTには短期、長期の副作用の問題、薬剤耐性ウイルス出現の問題、開始時期が遅れるとHAART開始後、結核を初めとする種々の免疫再構築症候群が生じること、終生飲み続けなくてはならないことなど課題も残っている。

HAARTまでの道のり

1987年にAZTが初めての抗HIV薬としてFDAで承認された時、その標準的投与量は1日1,200mg、分6（4時間毎、1日6回）であった。待望の新薬の出現で、現在も広く使われているが、この量のAZTは副作用の消化器症状が強く、日本の患者さんにはとても飲めない状況であった。細胞内AZT三リン酸濃度のカイネティックスなど基礎的検討と臨床試験を組み合わせ検討した結果、日本人には400mg分4が適していることを見出した¹⁾。以来、日本では400mg分4で使われるようになった。その後、アメリカでも用量設定試験が行われ、500mg～600mg分3～分6と変わった。製剤の関係で日本でも最近では600mgが処方されるようになっている。

ddIやddCが開発されAZT単剤よりddIまたはddCとの併用の方が有効期間が長いことが報告さ

れた^{2) 3) 4)} が、それでも効果は2年～3年が限度であった。何より画期的であったのは、プロテアーゼ阻害薬 (PI) の開発で、特にAZTと3TCにIDVを併用した3剤併用の効果⁵⁾ はまさに目を見張るものであり、HAARTの原型となった。

表1 日本で処方可能な抗HIV薬一覧

核酸系逆転写酵素阻害薬	非核酸系逆転写酵素阻害薬	プロテアーゼ阻害薬	インテグラーゼ阻害薬	併入阻害薬
AZT (ZDV)	NVP	IDV	RAL	MVC
ddI	EFV	SQV		
3TC	DLV	RTV		
D4T	ETV	NFV		
AZT/3TC		LPV/RTV		
ABC		ATV		
ABC/3TC		FPV		
TDF		DRV		
FTC				
TDF/FTC				

HAARTの組み合わせ

現在、日本で処方可能な抗HIV薬は表1に示す通りであるが、HAARTの標準型には大別して核酸系逆転写酵素阻害薬 (NRTI) 2種類にPI 1剤を加え3剤にするものと、NRTI 2種類に非核酸系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI) 1剤を加え3剤にするものの2種類がある。前者の場合、しばしばPIのリトナビル (RTV) 少量がブースト用として使われている。

最も新しいアメリカの治療ガイドライン⁶⁾ では、それまで治療を受けたことのない患者への初回治療レジメのbackbone drugとしては、a) TDF + FTC (または3TC) のみが第一選択となっている。しかし、日本ではアバカビル (ABC) に対する過敏症の指標であるHLA B*5701保有者が少ないこと、国際エイズ学会米国部会 (IAS-US Panel)、英国エイズ学会 (BHIVA)、EUエイズ学会などのガイドラインで第一選択とされていることなどから、b) ABC + 3TC (またはFTC) も第一選択としている (表2)⁷⁾。Key drugとしてはNNRTIのエファビレンツ (EFV) またはRTVブーストのアタザナビル (ATV)、フォスアンプレナビル (FPV)、ロピナビル (LPV)、もしくはダルナビル (DRV) が第一選択とされている^{6) 7)}。

表2 初回療法としてのHAARTにおける第一選択薬の組み合わせ

Key drug (NNRTI)	Key drug (PI)	Backbone drug (NRTI)
EFV	-	ABC/3TC TDF/FTC
-	ATV + RTV	
-	FPV + RTV	
-	LPV/RTV	
-	DRV + RTV	

文献7より改変

新HAART時代

耐性ウイルスの出現を抑えるために服薬へのアドヒアランスが重要視されるなか、NRTIのABC、TDF、FTC、NNRTIのEFV、PIのATV、FPVなど長期服用に便利な1日1回処方QDで良い薬が続々登場し、簡便なQD同士の組み合わせによるHAARTが近年急速に増えている。従来からのddIや3TCも分2処方に加えQD処方が可能であることが明らかとなっている。

1回に服用する剤数についても改善が見られ、例えば1日3カプセル（1カプセル200mg）必要であったEFVは2008年に600mg錠が使用できるようになり1錠で済むこととなった。backboneにTDF/FTC合剤またはABC/3TC合剤も作られ、こちらも1日1錠で良いので、長期服用を続けなければならない患者さんにとっては、大きな福音と言える。

日本では数種類のPIが承認されているが、交差耐性のため一度耐性ウイルスが出現すると次の選択肢は余り多くないのが実情であった。しかし、2007年暮れに承認されたDRVは、これまでのPIと異なりプロテアーゼの活性化に必要な2量体形成を阻害する作用も併せ持つことから、従来のPIに耐性となったHIVにも効果が期待できる。

また、2008年6月に全く新しいクラスの薬剤としてインテグラーゼ阻害薬であるラルテグラビル（RAL）が承認され、更に、HIVの細胞内への侵入を阻止するマラビロク（MVC；CCR5阻害薬）も2008年末に承認された。これら新しい作用機序を持つ薬の登場は、今後の治療の幅を広げるものであり、新しいHAART時代が始まったと言える。

HAART開始時期に対する考え方の変化

HIV感染症の治療のガイドラインには既述のように多数あるが、それらを総合してHAARTの開始時期に関するコンセンサスを辿ってみると、HAART開発前は感染が判ったらすぐ治療を開始するのが常であった。その頃のAZT単剤による治療はCD4が500未満でも有効であるが効果が持続しないため、

すぐ開始しても開始を500未満まで遅らせても3年後には同じ結果になる⁸⁾ ことなどが判明し、500未満まで待つことも考慮されるようになった。

一方、HAARTが始まった頃は場合によってはHIVを体内から除去できるかも知れないと言う期待もあり、“Hit HIV early and hard”（Dr David Ho）が合い言葉となった。しかし、60年以上にわたりHIVの増殖を抑え続けるとHIVを除去できない⁹⁾ ことが示され、1990年代末のガイドラインでは治療薬を温存するためCD4が500未満となるまで待つ方針が確定した。その後、2001年頃からは治療開始時期が350未満となり¹⁰⁾、最近では200程度まで待つ傾向が強くなっていったが、余り待つと不利な面もあるため2008年のDHHSのガイドラインでは200まで待たず350未満となったら開始する方向に少し揺り戻されている⁶⁾。服用しやすくなったこと、副作用が少なくなったことに加え、HIVが多いと腎や血管系、免疫系に悪影響があることなどが明らかになってきたことがその背景にある。

HIVとその遺伝子を体内から除去できる治療法の開発が待ち望まれる。

文 献

1. Kimura S, et al. A randomized trial of reduced doses of zidovudine in Japanese patients with human immunodeficiency virus type 1 infection. *Intern Med* 1992; 31: 871-6.
2. Hammer SM, et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1996; 335: 1181-90.
3. Katzenstein DA, et al. The relation of virologic and immunologic markers to clinical outcomes after nucleoside therapy in HIV-infected adults with 200 to 500 CD4 cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1996; 335: 1091-8.
4. Delta Coordinating Committee. Delta: a randomized double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. *Lancet* 1996; 348: 283-91.
5. Gulick RM, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1997; 337: 734-9.
6. DHHS Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Nov 3, 2008. (<http://www.aidsinfo.nih.gov/>)
7. HIV治療研究会（代表幹事 木村哲、満屋裕明）：HIV感染症「治療の手引き」第12版，2008。（<http://www.hivjp.org/>）
8. Concorde Coordinating Committee. Concorde: MRC/ANRS randomized double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. *Lancet* 1994; 343: 871-81.
9. Finzi D, et al. Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nat Med* 1999; 5: 512-7.
10. DHHS Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Feb 5, 2001. (<http://www.aidsinfo.nih.gov/>)

HIV 感染予防対策の現状と課題

木村 哲

Challenges in preventive measures against HIV infection/AIDS

Satoshi Kimura

Director, Tokyo Teishin Hospital

Abstract

In Japan, number of new AIDS patients has been increasing year by year since 1985 when national surveillance was started.

Although HAART has become available everywhere Japan in 1997, there observed no decline in the number of new AIDS patients, indicating that the coverage of voluntary HIV counseling and testing (VCT) is extremely low; provider-initiated testing and counseling (PITC) has not been adopted yet.

Japan HIV Prevention Guidance has been revised, in 2005, and recommended to designate at least one core hospital in each local government, to monitor and evaluate policy, to empower activity for prevention of HIV infection and to enhance HIV testing.

We, including public, healthcare workers, NGOs, local governments and national government should work together to fight against HIV infection and AIDS.

Key words: VCT, PITC, core hospitals, monitoring of policy, revision of Prevention Guidance

はじめに

我が国における新規 HIV 感染者・エイズ患者数は、いまだに増加傾向が続いており、2009年6月に公表された確定値によると2008年に報告された新規感染者(エイズ未発症)数1,126人、エイズ発症者数431人、合計1,557人で、いずれもこれまでの最高値を更新した。1日当たり4.3人の感染・発症の確認ということになる。しかもこれは HIV の抗体検査で判明したものみの数字であり、実際の感染者数はそれをかなり上回っていると考えられる。

2007年に報告された日本人の新規 HIV 感染者数は969人である。一方、1985年から2007年末までの実測値に基づいた最新の橋本ら¹⁾の推計によると、2007年における未報告(未検査)の日本人感染者は6,400人であり、したがって、その補足率はわずか13%でしかない。

感染予防とともに、感染を早期発見し、エイズ発症を予防することが重要である。自治体や厚生労働省、NGOが予防啓発活動や抗体検査の呼びかけを行っているが、感染者・発症者の数を減らすまでには至っておらず、まだ不十分といわざるを得ない状況にある。

東京通信病院 病院長

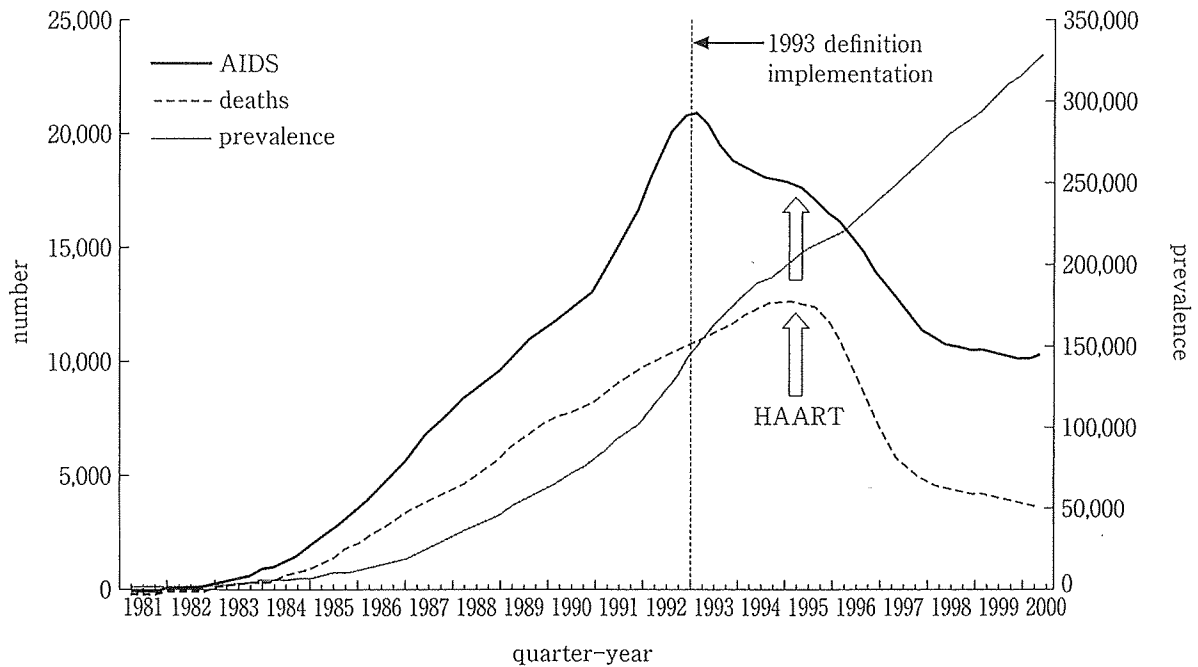


図1 Estimated AIDS incidence*, deaths, and prevalence, by quarter-year of diagnosis/death—United States, 1981–2000

(文献²⁾より改変)

*Adjusted for reporting delays.

1. エイズ発症者の持続的増加から見えること

仮に、感染者全員がエイズ発症前に抗体検査を受検し、陽性者が医療機関を定期的に訪れ適切な時期に達したら、highly active antiretroviral therapy(HAART)を受けるとしたら、どうなるであろうか。HAARTは極めて有効なので、まず第1には感染者からエイズを発症する事例はほとんどゼロになるであろう。第2に、HAART開始前の感染者においても、医療機関に通院することにより、他人にHIVを伝播しないようにカウンセリングを受けるので、新たな感染者が大きく減少すると期待される。第3にHAART開始後の感染者にあっては、血中HIV量が検出限界以下に減少するので、仮にunsafe sexがあったとしても相手が感染する確率は著しく低下する。このようなことから多くの感染者が検査を受ければ受けるほど(見かけ上、一時的に陽性者数は増えるものの)、エイズ発症者も感染者も減るはずである。

現に、アメリカでは1995年以降HAARTが可

能となり、この時期にエイズ発症者が激減した(図1)²⁾。しかし、我が国では1997年以降HAARTが可能になり、治療を受けた患者からのエイズ発症者はなくなったものの、新たに報告されるエイズ発症者(ほとんどがいわゆる‘いきなりエイズ’、すなわちエイズを発症して初めてHIVに感染していたことが判明した人)は全く減らなかった(図2)。しかし、日本人にもHAARTは極めて有効であり、HAARTが効かないわけではない。このことから、エイズがどんどん増えている我が国の現状を考えるといかに検査を受けている人が少ないかがよくわかる。我が国では感染者の恐らく20%程度しか検査を受けていないであろうと推定されていたが、最近の橋本ら¹⁾の推計によると、検査を受けているのは感染者のわずか13%でしかないことは先に述べたとおりである。アメリカでは成人の40%前後が一度は抗体検査を受けたことがあり³⁾、感染者の75%が検査を受けているといわれている⁴⁾。それでもいまだ不十分であると判断されて、医療機関での検査が推奨されている^{5,6)}。

検査機会の拡大とその後のフォローアップ、

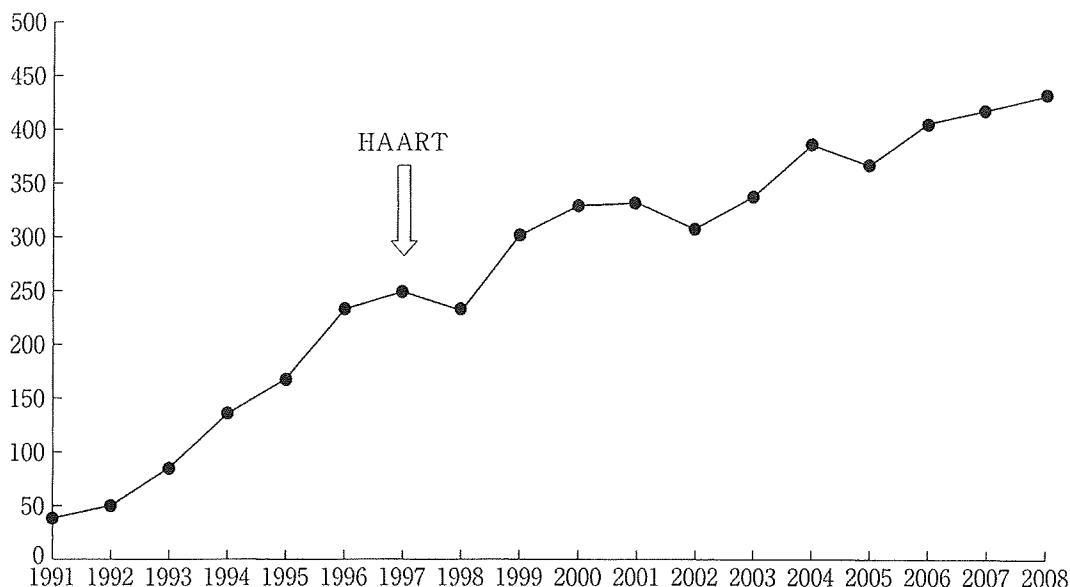


図2 エイズ発症者報告数の年次推移

ケアの充実が喫緊の課題である。

2. それぞれが当事者意識をもつ

なぜ、こんなに検査が遅れているのか。陽性者からの生の声から幾つかの理由がうかがえる。理由の第1はHIV感染症に対する関心が薄いこと、当事者意識が薄いことである。多くの方は自分とは関係のない病気、我が国にはほとんど存在しない病気と思っているので、HIVに関する情報があっても目に留まらない(気がつかない、意識しない)。第2の理由は関心があり検査を受けようと思うが、‘結果が陽性であったら’という恐怖心や不安から受検に消極的になってしまうこと。第3は現在、無料・匿名で行われている保健所での検査の不便さのために延ばし延ばしになってしまうことであろう。数年前の調査では大都市でも保健所の9割が週1回以下しか検査を実施しておらず、1回当たり平均90分しか実施していない⁷⁾。

自治体にも当事者意識が必要である。2005年のエイズ予防指針の見直し前までは、大都市周辺の地域では住民が大都市で検査・診療を受けることが多いため、周辺の自治体にとって自己の問題としてとらえ難かった。しかし、この見直しにより2006年4月からは、検査を受けた都道府県名ではなく居住する都道府県名を記

載することになったので、各自治体が自己の状況を正しく認識し、より主体的に取り組める体制となった。

検査を受けることのメリットは少なくない。主なものは①陽性とわかれば適切なケアと治療(HAART)が受けられ、免疫力が回復する、②したがってエイズの発症を予防できる(発症してからのHAARTでは部分的にしかよくなる)、③HIV感染が悪影響をもたらすウイルス性肝炎や他のSTDに対する対処が可能となる、④パートナーへの伝播予防の行動がとれる、⑤母子感染が予防できる、などである。HAARTの二次的な波及効果として他人へのHIV伝播が抑えられることも挙げられる。感染者の生涯医療費が約1億円(白阪ら)であることを考えると、予防の経済効果は大きい。

それにしても不思議なのは、国や自治体のエイズ対策の予算の縮小が止まらないことである。もともと予算が足りなかったにもかかわらず、感染者・患者が増えているのに反比例するかのように対策費が減っていくのは何とも悲しいことである。

3. 医療機関における検査の普及

医療機関ももっと当事者意識をもつ必要がある。HIV感染を早期に発見し、陽性者の健康を

表1 一般内科でよく見られる
HIV感染を疑う疾患

・慢性の下痢, 体重減少
・帯状疱疹(特に, 繰り返す既往)
・カンジダ感染症(口腔内, 膣, 爪)
・繰り返す細菌性肺炎
・間質性肺炎
・結核
・梅毒・尖圭コンジローマなどのSTD
・A型・B型・C型肝炎
・赤痢アメーバ

守るのは医療者の義務である。感染者・患者が増えているにもかかわらず、全人口の中に占めるHIV陽性者の割合が比較的低いために臨床現場でHIV感染症が忘れられがちで、忙しい外来では鑑別が必要な疾患としてなかなかあがってこない。結果として疾患を見落としている。その証拠に‘いきなりエイズ’を発症した事例を調べてみると、B型肝炎を含む各種STD、帯状疱疹、カンジダ症などで何度か医療機関を訪れているものの、HIV感染症が疑われず見落とされたために後でエイズを発症してしまった例が少なくない。これらの症例が的確にもっと早期に診断されていれば、エイズを発症しなくてすんだはずなのである。

なかには、ニューモシスチス肺炎を発症して入院したにもかかわらず、HIV感染症を思いつかず、特発性間質性肺炎と誤診しステロイドパルス療法を実施し、極めて重篤化もしくは死亡したという事例も少なからず存在する。表1に日常診療で比較的好くみられる疾患・症状でHIV感染症を疑う必要のあるものを例示した。表の上段はHIVによる症状、中段は免疫の低下によるもの、下段は感染経路を同じくするものである。

一方、医療機関での抗体検査が進まない理由の一つとして、地域によっては抗体検査が保険審査でしばしば査定されるため、医師が検査を差し控えていることも問題となっている。内視鏡検査前に一律に抗体検査を行う施設は今やほとんどなくなっていると思われるが、このような無意味な検査が査定されるのは当然としても、

各種STD、帯状疱疹、カンジダ症などがあるときに査定されるのは納得がいかない。審査員も検査を遅らせている当事者にならないよう、意識を改めるべきである。オーダーする医師も‘HIV感染症の疑い’など、検査の理由を明示すべきである。

4. 中核拠点病院の充実と自治体の 施策の評価を

HIV感染の早期発見がもたらす個人的、社会的メリットは大きい。一方、感染者は病気自体に対する不安、極めて長期にわたるHAART継続のプレッシャーなどに加え、社会の差別・偏見の目を意識しながらの生活を強いられることになる。医療スタッフによる質の高い医療とサポート、自治体やNGOによるサポートに加え、社会の理解が感染者・患者を支える鍵となる。

感染者・患者の多い首都圏などでは複数の医療機関が最新情報に基づき多数の感染者・患者を診療し、臨床経験を蓄積している。このためレベルの高いHIV診療が実践できている。一方、感染者・患者の少ない自治体では感染者・患者がいくつもの拠点病院に分散して診療を受けている実態もあり、ブロック拠点病院を除いては臨床経験の蓄積が難しい。このブロック拠点病院も8つの道府県にしかないので、2005年のエイズ予防指針の見直しまで、多くの県ではその県内でHIV診療が完結できない体制となっていた。

‘エイズ予防指針’の見直しにより、2006年から新たに‘中核拠点病院’制度を創設することになった。各都道府県に少なくとも1カ所の中核拠点病院を指定し、そこを集中的に支援し、都道府県内における総合的な診療体制の確保と診療の質の向上を図ることになったことは高く評価できる。また、自治体の検査・相談体制の強化は特に重要で、利便性の向上に努める必要がある。指針の見直しにより、各自治体の施策のアウトカムも毎年評価されることになった。これらにより地域による格差のない支援と検査、ケア・治療が可能になっていくのではないだろうか。

おわりに

HIV 感染症・エイズに対する差別・偏見をなくし、感染者・患者を正しく理解する社会環境の醸成が叫ばれてから久しい。20 年前、10 年前に比べると格段に改善されてきているものの、

社会にも医療関係者の中にすらも偏見は残っている。介護施設などの受け入れも悪い。

‘改正予防指針’をバネに HIV 感染症に対する社会の無関心と偏見を改善し、ともに生きる (living together) 環境を創らなければならない。

■ 文 献

- 1) 橋本修二, 川戸美由紀: エイズ発生動向調査の報告・未報告の HIV 感染者数と AIDS 患者数における近未来予測の試み. 日エイズ会誌 11: 152-157, 2009.
- 2) CDC: HIV and AIDS—United States, 1981-2000. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 50: 430-434, 2001.
- 3) CDC: Persons tested for HIV—United States, 2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 57: 845-849, 2008.
- 4) Glynn M, Rhodes P: Estimated HIV prevalence in United States at the end of 2003 (Abstract). Presented at the National HIV Prevention Conference, June 12-15, 2005, Atlanta, GA.
- 5) CDC: Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. MMWR Recomm Rep 55(RR-14): 1-16, 2006.
- 6) WHO/UNAIDS: Guidance on provider-initiated HIV testing and counseling in health facilities. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/>
- 7) 木村 哲: HIV 感染症の医療体制の整備に関する提言内容説明. 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HIV 感染症の医療体制の整備に関する研究」平成 15 年度報告書, p17-21, 2004.

2009

平成21年度

厚生労働科学研究費補助金
エイズ対策研究事業
研究成果抄録集

エイズ対策研究事業の
企画と評価に関する研究

研究代表者
木村 哲

