

201029023A

厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業

エイズ対策研究事業の企画と 評価に関する研究

平成22年度研究報告書

研究代表者

木村 哲

東京逡信病院 病院長

平成23年3月

目 次

H22 総括研究報告書	1
参考資料1：エイズ対策研究事業研究計画ヒアリング会プログラム	7
参考資料2：エイズ対策研究事業研究成果発表会プログラム	10
H22 研究成果の刊行に関する一覧表	13
H22 研究成果の刊行物・別刷	
論文別刷り10編	15
研究成果刊行物：エイズ対策研究事業研究成果抄録集	69

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業） H22 総括研究報告書

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（東京通信病院 病院長）

研究要旨

本研究は、厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業として我が国で必要とされる事業と研究課題などにつき検討し提案すると共に、現在、エイズ対策研究事業として行われている研究の評価の支援と調整を行い、エイズ対策研究事業の適正且つ円滑な実施を目指している。

エイズ研究のあるべき方向性の検討と、それに基づいたエイズ対策研究事業の企画・立案に当たっては、我が国のみならず世界的視野から把握する必要がある、広く内外の基礎的、臨床的、疫学的、社会医学的立場・情報を十分配慮した。これを達成するために国内の有識者や研究代表者との意見交換を活発に行い、また、海外の動向、研究成果などを参考とした。その結果、多くの研究課題が考えられたが、MSMの感染予防策の研究、エイズ発症予防策としての早期発見（検査の普及）促進法の研究を最重要課題として提案した。

平成22年6月に「エイズ対策研究事業研究代表者会議」（ヒアリング会）を開催し、評価委員のコメントに対する対応を協議すると共に、研究者同士の情報と意見の交換をする場とした。このことは研究の重複や間隙の発生防止につながり有益であった。更に、評価委員会と連携して年度末の平成23年2月に「研究成果発表会」を企画し、各研究代表者からの研究成果報告を聴取し、必要な助言・支援と意見調整を行った。

従来「ヒアリング会」、「研究成果発表会」ともに全課題を各2日間で議論してきたが、課題数が多いため（約50課題）、「ヒアリング会」は1年目、2年目の研究班のみを対象とし、「研究成果発表会」は2年目、3年目の研究班のみを対象とする方式を試み、好評を得た。

更に事前評価、中間・事後評価に係わる作業の効率化を図るため電子化データによる評価方法に切り替え実施した。評価委員の負担軽減（従来一人当たり50～70課題担当）及び評価の適正化をはかるため、評価委員の専門性を考慮した分担制で実施した。評価に際しては、科学性、臨床的意義、行政的意義、社会的意義などが公平性、透明性を持って実施されるよう留意した。

非加熱血液凝固因子製剤の輸注によりHIV、HCVに感染した血友病患者等においては、感染後約30年が経過し、健康状態が懸念される者が増えており、これ等の患者が孤立、分散しているために、十分な医療が受けられていない状況があるのではないかと懸念が増している。そこで当班が中心となり関連する諸研究班（他事業による研究班を含む）と東京原告団代表、大阪原告団代表等による「合同会議」を平成22年11月と平成23年2月に開催し、重症者等の実態を把握し、医療連携・支援体制を構築した。主な作業は山下班で行うこととなった。

研究協力者

山本 暖子（東京通信病院 経営管理課）

A. 研究目的

世界の HIV 感染者、エイズ発症者は現在までに累積で7,000万人にも上ると言われており、医学的にも社会的にも大きな問題となっている。HIV 感染症とエイズを克服し、また新たな感染を防止することは医学研究者の使命である。このためには、基礎医学、臨床医学、疫学、更には社会医学の立場から幅の広い分野において研究を行い、限られた研究リソースを有効に使い成果を挙げることが必要である。本研究は幅広い立場からエイズ対策研究のあり方と方向性を検討・企画し、成果を評価し、エイズ対策研究事業が有効、適正かつ円滑に実施されるように支援することを目的とする。個別研究課題に止まらず、研究事業の枠組みと方向性も検討することで、我が国のエイズ対策全般の推進に寄与していく。また、国際的情況も十分に調査し、日本の研究の方向性を決めるための参考にする。血液製剤による HIV 感染者等の医療連携を促進するため、重症者、特殊治療を必要とする患者に対する医療連携・支援体制を構築する。

B. 研究方法

本研究代表者は HIV 感染症とエイズの臨床と基礎研究の経験を生かし、事前、中間・事後評価委員会の2委員会からなる専門委員会と連携し、また国内外の有識者の意見を聴取し、以下の項目を実施する。

- 1) 世界の HIV 研究の動向や、有識者の意見を参考に日本における研究の方向性、施策の方向性を検討し、そこから得られた方向性に基づき次年度の新規課題などにつき提案する。
- 2) 6月にエイズ対策研究事業研究代表者会議（ヒアリング会）を開き各研究代表者間の意見交換を行い、各研究課題の相補性を高め、各研究班の研究の範囲と方向性を吟味し、エイズ対策研究事業の総合的發展を目指したアドバイスをする。併せて、各研究班に関する評価委員のコメントに対する研究代表者の対応策を確認する。口頭による発表は1年目及び2年目の研究課題を対象とする。
- 3) 2月に研究成果発表会を開き評価委員による評価の取りまとめを支援する。口頭発表は2年目及び3年目の研究課題に限るが、研究成果発表

会に際しては全研究班の成果の抄録集を作成し配布する。また研究計画や研究成果の評価では評価委員の専門性が活かされるよう分担を考慮する。

- 4) 関連諸研究班間の調整を行い、血液製剤による HIV 感染者等の医療連携を促進するため、重症者、特殊療法を必要とする患者に係わる医療連携を推進する。このために「合同会議」を年2回開催する。
- 5) HIV 感染症・エイズに関連した日本をとりまく国際的情況を各種ジャーナルなどから把握し、国内の研究者、臨床家に情報提供する。
- 6) 評価委員の専門性を考慮し、研究課題の事前評価、中間・事後評価の分担（割振）案を提案する。

年間スケジュール

4月－10月	平成21年度までの研究成果を分析すると共に、日常的な情報交換を通じ、国内外のエイズ対策研究の動向の把握に努め、また、有識者の意見を聴取して、今後の推進の方向性を考察する。
6月	研究代表者が計画を発表し、評価委員と、あるいは研究者同士の情報・意見交換をする場として「エイズ対策研究事業研究代表者会議」（ヒアリング会）を開催・運営する。併せて、評価委員のコメントに対する対応を確認する。
10月	平成22年度の研究課題などについての有識者の意見を調整した上で、公募研究課題案について検討し、提案する。評価の割振表（案）を作成し、提案する。
11月	合同会議を開催する。
2月	研究成果抄録集を作成する。各研究代表者からの研究の進捗状況の報告を取りまとめ、その他の評価に必要な資料と共に評価委員に届ける。研究成果発表会を開催・運営し、中間・事後評価に資する。合同会議を開催する。
3月	報告書を作成する。

倫理面への配慮

各研究計画が個人のプライバシーが保護される形で実施されるよう監視し、指導・支援する。

C. 研究結果

- 1) 国内外の有識者によるエイズ対策研究事業に関する意見の収集・整理

事前、中間・事後評価委員、現在及び過去の研究代表者経験者、NGO 代表者などから意見を聴取し、エイズ対策研究事業の今後の研究の方向性、及びその成果の評価方法に関する情報意見を収集した。

有識者の意見で一致していたのは MSM 対策の重要性、緊急性であった。特に抗体検査の普及・促進による早期発見の重要性が強調されていた。それに関連し、新型インフルエンザ禍で HIV 抗体検査ができなくなるなどで露呈した検査体制の脆弱性の是正、STD クリニックその他の医療機関における検査(PITC)の普及を推奨する意見が多かった。

これらの意見をすぐ新規課題で実現するには困難な要因も多いが、できるだけ取り入れる方向で、厚生労働省健康局疾病対策課に提案し協議した。特に感染者においてもエイズ発症者においても増加の著しい MSM に関する比較的大型の研究班を立ち上げることを提案した。「エイズ予防のための戦略研究」が今年度で終了することもあり、そのノウハウと成果を引き継ぐ研究班ができると効果的と考えられる。

2) エイズ対策研究事業研究代表者会議（ヒアリング会）の開催・運営

エイズ対策研究事業研究代表者会議（ヒアリング会）を平成 22 年 6 月 17 日～18 日の 2 日間にわたり開催した。エイズ対策研究事業の研究代表者、分担研究者、研究協力者と中間・事後評価委員の参加を得て、東京通信病院管理棟講堂において実施した。3 年目の研究課題は既に 2 回ヒアリングを受けており、研究の方向性は定まっているものと考えられたため、ヒアリングの対象は 1 年目及び 2 年目の研究課題とした。当日のプログラムは参考資料 1 の通りである。

この会では年度初めに研究代表者にフィードバックされた事前評価委員及び中間・事後評価委員のコメントに対し、研究代表者からその意見をどのように研究計画に反映させたかを聞き、また、取り入れることが困難なものについてはどのような事情によるのかについて、双方向的に意見交換を行った。

3) 研究成果発表会の開催・運営

各研究班の中間・事後評価のため「研究成果発表会」を平成 23 年 2 月 18 日～19 日の 2 日間にわたり東京通信病院管理棟講堂において開催・運営した。1 年目の研究課題については研究成果がまだ十分に得られていないことも考えられたため、口

頭発表は 2 年目及び 3 年目の研究課題とし、1 年目の研究課題の評価は紙面での評価とした。両日合わせて 31 題の研究成果が発表され、評価委員及び参加研究者との討議が行われた。当日のプログラムは参考資料 2 の通りである。1 年目の研究課題を含めた全課題の研究成果を収録した抄録集は研究成果刊行物 1 に示す通りである。

4) 血液製剤による HIV 感染症者等の医療連携促進

血液凝固因子製剤による HIV 感染者の健康状態の悪化が懸念されており、重症者や特殊な治療を要する患者に対する医療連携は喫緊の課題であることから、平成 22 年 11 月に新たな研究として他事業の研究班も交えた「合同会議」を主催し、HIV/HCV 重複感染者への医療連携・支援体制を構築する計画をスタートさせた。平成 23 年 2 月には第 2 回合同会議を開催し、重症症例、問題症例の検討を行った。患者の実態調査は主として山下班において行うこととなった。

合同会議の構築メンバーは以下の通りである。
 国立国際医療研究センター戸山病院：岡 慎一、池田 和子
 〈北海道ブロック拠点病院〉北海道大学病院：小池隆夫、渡部 恵子
 〈東北ブロック拠点病院 国立病院機構仙台医療センター〉伊藤 俊広、伊藤 ひとみ
 〈関東・甲信越ブロック拠点病院〉新潟大学医歯学総合病院：田邊 嘉也、川口 玲
 〈北陸ブロック拠点病院〉石川県立中央病院：上田 幹夫、山田 三枝子
 〈東海ブロック拠点病院〉国立病院機構名古屋医療センター：横幕 能行
 〈近畿ブロック拠点病院／エイズ発症予防に資するための血液製剤による HIV 感染者の調査研究班〉国立病院機構大阪医療センター：白阪 琢磨、下司 有加、上平 朝子
 〈中国・四国ブロック拠点病院〉広島大学医学部：木村 昭郎
 〈九州ブロック拠点病院／HIV 感染症の医療体制の整備に関する研究班〉国立病院機構九州医療センター：山本 政弘、城崎 真弓
 〈血液凝固異常症全国調査研究班〉聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院：瀧 正志
 〈HIV・HCV 重複感染血友病患者の長期療養に関する患者参加型研究班〉長崎大学大学院：山下 俊一

〈血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植のための組織構築班〉長崎大学大学院：兼松 隆之

〈東京 HIV 薬害訴訟原告団〉はばたき福祉事業団：大平 勝美、後藤 智己、柿沼 章子

〈大阪 HIV 薬害訴訟原告団〉森戸 克則

国立感染症研究所：俣野 哲朗

厚生労働省健康局疾病対策課、医政局政策医療課、医薬食品局総務課

5) 国際的状況の情報提供と新しい HIV/AIDS 治療法の普及活動

HAART は新しい治療薬の開発や新しい臨床比較試験結果を受けて、流動的に変化している。特に最近では世界的に服薬アドヒアランス維持に有利な 1 日 1 回服用法が主流となってきている。また、副作用の少ない薬ができてきたこと、治療の開始が早い方が CD4 の回復が良いことを理由に、治療開始時期が段々と早くなってきている。このような流れに関する情報を極力早期に収集し、専門家と共にそのメリット、デメリットを検討し、学会や研究会を通じ広く日本の医療界に紹介した。長期投与に伴う副作用についても情報の広報に努めた。

6) 研究課題の事前評価、中間・事後評価の分担（割振）案を提案した。

D. 考察

エイズ対策研究事業の今後の研究の方向性、及びその成果の評価方法に関する意見を広く基礎的、臨床的、疫学的研究のみならず、社会医学的立場までふまえて有識者、HIV 研究者等から収集した。これらの意見を参考に今後エイズ対策研究事業として我が国で必要とされる研究課題のとりまとめを行い、候補として考えられる新規課題の例を提案できた。特に感染者においてもエイズ発症者においても増加の著しい MSM に関する研究班及びエイズ予防のための戦略研究班が本年度で終了するので、これらを継承できる新たな研究班の立ち上げが必要であることを提言した。研究計画と研究成果の評価には事前評価委員、中間・事後評価委員の専門性に応じた分担制を導入し、好評であった。今後もこの方式を試行する予定である。

エイズ対策研究事業による研究の方向性や内容について、評価委員と研究代表者が共通の認識を持ち、一体となって推進してゆくことが望ましい形と考えられる。この意味において、平成 22 年 6

月に開催したエイズ対策研究事業研究代表者会議（ヒアリング会）は相互理解を深めることに役立ち、大変有意義であったと思われる。以前の研究班では全ての研究課題（48 課題）についてヒアリングを行っていたが、発表数が多く、議論が希薄となる傾向が見られたため、研究の方向性を定める必要性の高い 1 年目及び 2 年目の研究課題を対象として行った。これにより、密度の高い討論が可能となった。

平成 23 年 2 月には研究成果発表会を開催・運営し意見交換すると共に、成果評価の場とした。6 月のヒアリング会同様、評価委員と研究代表者との相互理解を深め、研究成果の正しい評価に繋がり、大変有意義であったと思われる。ヒアリング会とは異なり、1 年目の研究課題については紙上発表のみとし、口頭発表は 2 年目、3 年目の研究課題を対象とした。これにより成果について充実した議論ができた。

日本では HIV 抗体検査の普及率が低く、感染者の 8 割は検査を受けていないと推定されている。アメリカでは感染者の 75% が検査を受けていたが、それでもまだ不十分と評価され、書面による承諾書を取るなど HIV の抗体検査を特別視する「例外論」が排除され、逆に検査を拒否する者がサインする方法となった。もちろん、本人の了解は確認するが、これにより検査する際の手続きが簡素化され、受検率は 80% にまで上昇した。HIV 感染症の多い国々で、この PITC を取り入れる国が増えている。平成 21 年度は全国的に保健所等での自発検査（VCT）が減少し、平成 22 年度になっても回復していない。これには AC 広告が平成 20 年度で終了してしまった影響も考えられるが、有識者の意見にもあるように、平成 21 年度は保健所が新型インフルエンザへの対応に追われ、HIV の検査が制約されたこと、イベントが行えなかったことが強く影響したと推定される。これに比し、医療機関における検査のキャパシティは遥かに大きい。もっと強固な VCT 体制を整備すると共に、医療機関における検査が更に進むような施策が必要と思われる。

血液凝固因子製剤による HIV 感染者の健康状態の悪化が懸念されており、重症者や特殊な治療を要する患者に対する医療連携は喫緊の課題であることから、平成 22 年 11 月に新たな研究として他事業の研究班も交えた「合同会議」を主催し、HIV/HCV 重複感染者への医療連携・支援体制を

構築する計画をスタートできたことは、患者・感染者のとっても厚生行政にとっても極めて重要な第一歩であると考えられる。

E. 結論

本研究においては、厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業の適正かつ円滑な実施を図った。その目的のため平成22年6月に「エイズ対策研究事業研究代表者会議」（ヒアリング会）を開催し、研究者間の情報・意見交換をし、評価委員との協議の場とすると共に、研究代表者間の研究内容などの調整の場とした。更に平成23年2月に「研究成果発表会」を開催し、討論及び評価の場とした。個々の研究課題につき十分な討論が行えるようにするため、ヒアリング会は1年目、2年目の研究課題を対象とし、研究成果発表会は2年目、3年目の研究課題に絞って実施した。研究計画及び成果の評価は、評価委員の専門性を考慮した分担制とし、その分担案を提案した。エイズ対策研究事業の方向性ならびに新たな研究課題について検討し、MSM対策研究及びハイリスク層の検査促進の研究の重要性を提言した。エイズ対策研究事業で行われている40研究課題の研究成果抄録集を作成し、配布した。血液凝固因子製剤によるHIV感染者の健康状態の悪化が懸念されており、重症者や特殊な治療を要する患者に対する医療連携は喫緊の課題であることから、当研究班の新たな研究テーマとして他事業の研究班も交えた「合同会議」を主催し、HIV/HCV重複感染者への医療連携・支援体制を構築する計画をスタートさせた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) 木村哲（監訳）；医療保健施設での医療者主導によるHIV検査およびカウンセリングに関するガイダンス。Guidance on provider-initiated HIV testing and counselling in health facilities. 2008
- (2) 木村哲（監訳）；成人および青少年HIV-1感染者における抗レトロウイルス薬の使用に関するガイドライン（2008年1月29日版）。Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. 2008
- (3) 木村哲；HIV感染症「治療の手引き」。GSKファーマシストジャーナル6（3）：7-9, 2008
- (4) 木村哲；HIV感染症を忘れていませんか（1）。Medical Practice 25（1）：164, 2008
- (5) 木村哲；HIV感染症を忘れていませんか（2）。Medical Practice 25（2）：339, 2008
- (6) 木村哲；エイズ予防のための戦略研究。Confronting HIV 2008 33：7-9, 2008
- (7) 木村哲；感染症法の改正とエイズ予防指針の見直し。化学療法の領域24（4）：57-61, 2008
- (8) 木村哲；HIV感染症。薬剤師のための感染制御マニュアル 第2版, 薬事日報社, 東京：81-86, 2008
- (9) 木村哲, 岩本愛吉, 池上千壽子, 市川誠一, 菊池嘉, 鎌倉光宏；AIDS情報500回記念座談会 エイズ対策の推進に向けて。週刊保健衛生ニュース 1456-1：1-24, 2008
- (10) 木村哲；自分と周りの人達のために。エイズレポート 80：1, 2008
- (11) 木村哲；HIV感染症「治療の手引き」。GSKファーマシストジャーナル6（3）：7-9, 2008
- (12) 木村哲；HIV感染症に対する新戦略 序—進化を重ねるHAART—。化学療法の領域25(2)：22-25, 2009
- (13) 木村哲, 岡慎一, 味澤篤, 杉浦互；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。化学療法の領域25（2）：89-96, 2009
- (14) 木村哲；第17回国際エイズ会議 Mexico City 2008。Confronting HIV 2009. 35：11, 2009
- (15) 木村哲；HIV感染症「治療の手引き」〈第12版〉。Confronting HIV 2009. 35：12-13, 2009
- (16) 木村哲；抗HIV療法の進歩と課題。複十字 326：20-21, 2009
- (17) 木村哲；HIV感染予防対策の現状と課題。日本臨床68（3）：536-540, 2010
- (18) 木村哲；HIV感染症治療の進歩。東京都医師会雑誌63（3）：294-301, 2010
- (19) 木村哲；HIV感染症とAIDSの診断と指標；in 最新医学・別冊 新しい診断と治療のABC 65, HIV感染症とAIDS, 第3章 診断と症状・合併症 P51-59, 最新医学社, 大阪, 2010
- (20) 木村哲, 岡慎一, 満屋裕明（司会）；座談会 HIV感染症とAIDSの診療；in 最新医学・別冊 新しい診断と治療のABC 65, HIV感染症とAIDS, 第3章 診断と症状・合併症 P209-218,

- | | |
|---|--------------|
| 最新医学社, 大阪, 2010 | なし |
| (21) 木村哲; 序～最新の抗 HIV 療法におけるラ
ルテグラビルの意義～. 医薬ジャーナル 46(8):
115-118, 2010 | 3. その他
なし |

2. 学会 発表

- (1) 木村哲; アルトマーク賞受賞講演 共に生きて 22 年. 第 22 回 日本エイズ学会 2008.11.26(大阪)
- (2) 木村哲; イブニングセミナー HIV 感染症「治療の手引き」第 12 版改定ポイント. 第 22 回 日本エイズ学会 2008.11.26 (大阪)
- (3) 木村哲; シンポジウム 11 日本のエイズ対策はどこへ向かうのか? 日本のエイズ対策を評価する—予防指針見直しの視点から—. 第 22 回 日本エイズ学会 2008.11.27 (大阪)
- (4) 木村哲; 教育講演 HIV 感染症の治療と予防—過去から未来へ—. 第 22 回 日本エイズ学会 2008.11.27 (大阪)
- (5) 白阪琢磨, 日笠聡, 岡慎一, 川戸美由紀, 吉崎和幸, 木村哲, 福武勝幸, 橋本修二; 血液製剤による HIV 感染者の調査成績 第 1 報 CD4 値, HIV-RNA 量と治療の現状と推移. 第 23 回 日本エイズ学会 2009.11.26 (名古屋)
- (6) 川戸美由紀, 橋本修二, 岡慎一, 吉崎和幸, 福武勝幸, 日笠聡, 木村哲, 白阪琢磨; 血液製剤による HIV 感染者の調査成績 第 2 報 CD4 値の変化の検討. 第 23 回 日本エイズ学会 2009.11.26 (名古屋)
- (7) 木村哲; イブニングセミナー HIV 感染症「治療の手引き」第 13 版. 第 23 回 日本エイズ学会 2009.11.26 (名古屋)
- (8) 木村哲; 共催セミナー HIV 感染症「治療の手引き」第 14 版. 第 24 回 日本エイズ学会 2010.11.24 (東京)
- (9) 塩野徳史, 岩橋恒太, 市川誠一, 金子典代, コーナジェーン, 生島嗣, 佐藤未光, 張由紀夫, 木南拓也, 砂川秀樹, 星野慎二, 木村哲, 岡慎一; 首都圏地域在住 MSM (Men who have sex with men) における性行動と年齢層の関連. 第 24 回 日本エイズ学会 2010.11.25 (東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録

厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業
平成22年度 研究計画ヒアリング会
プログラム

日時) 1日目 平成22年6月17日(木) 10:00-15:40
2日目 平成22年6月18日(金) 10:00-15:20

場所) 東京逡信病院 管理棟 7階 講堂
東京都千代田区富士見2-14-23
電話:03(5214)7000

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

事務局: 〒102-8798 東京都千代田区富士見2-14-23
東京逡信病院 病院長室 山本暖子
TEL: 03-5214-7000 FAX:03-5214-7600
E-mail: hayamamoto@tth-japanpost.jp

平成22年度 エイズ対策研究事業 研究計画ヒアリング会 プログラム

1日目 6月17日(木)

10:00-10:10 挨拶 倉田 毅、木村 哲、厚生労働省健康局疾病対策課

	研究代表者名	課 題 名	研究期間
(1)	10:10-10:30 佐藤 裕徳	HIVの構造、増殖、変異に関する研究	22-24
(2)	10:30-10:50 森 一泰	HIVの感染防止、AIDS発症防止に関する免疫学的基礎研究	21-23
(3)	10:50-11:10 鳴海 哲夫	HIV侵入の動的超分子機構を標的とするケミカルバイオロジー創薬研究	22-24
(4)	11:10-11:30 西澤 雅子	高感度薬剤耐性HIV検出法を用いた微小集族薬剤耐性HIVの動態とHAART治療効果との相関についての研究	21-23
(5)	11:30-11:50 杉浦 互	国内で流行するHIV遺伝子型および薬剤耐性株の動向把握と治療方法の確立に関する研究	22-24
	11:50-12:30	昼食	
(6)	12:30-12:50 武内 寛明	霊長類ゲノム情報を利用した抗エイズウイルス自然免疫因子の検索およびその新規エイズ治療法への応用	22-24
(7)	12:50-13:10 高宗 暢暁	HIV-1ゲノム産物の翻訳後修飾とその機能に関する研究	21-23
(8)	13:10-13:30 滝口 雅文	難治性HIV感染症に対する治療法開発の基礎的研究	21-23
(9)	13:30-13:50 白阪 琢磨	HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究	21-23
	13:50-14:00	休憩	
(10)	14:00-14:20 山下 俊一	HIV・HCV重複感染血友病患者の長期療養に関する患者参加型研究	22-24
(11)	14:20-14:40 兼松 隆之	血液製剤によるHIV/HCV重複感染患者に対する肝移植のための組織構築	21-23
(12)	14:40-15:00 安岡 彰	日和見感染症の診断/治療およびそれを端緒とするHIV感染者の早期発見に関する研究	21-23
(13)	15:00-15:20 山本 政弘	HIV感染症の医療体制の整備に関する研究	22-24
(14)	15:20-15:40 東 優子	個別施策層(とくに性風俗に係る人々・移住労働者)のHIV感染予防対策とその介入効果に関する研究	21-23

平成22年度 エイズ対策研究事業 研究計画ヒアリング会 プログラム

2日目 6月18日(金)

10:00-10:10 挨拶 倉田 毅、木村 哲、厚生労働省健康局疾病対策課

	研究代表者名	課 題 名	研究期間
(15)	10:10-10:30 横田 恭子	HIV感染病態に関わる宿主因子および免疫応答の解明	21-23
(16)	10:30-10:50 俣野 哲朗	HIV感染防御免疫誘導に関する研究	21-23
(17)	10:50-11:10 坂田 洋一	血友病とその治療に伴う合併症の克服に関する研究	21-23
(18)	11:10-11:30 加藤 真吾	HIV検査相談体制の充実と活用に関する研究	21-23
(19)	11:30-11:50 仲尾 唯治	外国人のHIV予防対策とその介入効果に関する研究	22-24
	11:50-12:30	昼食	
(20)	12:30-12:50 田中 憲一	安全な生殖補助医療を行うための精液よりのHIVウイルス分離法の確立	21-23
(21)	12:50-13:10 嶋田 憲司	地方公共団体-NPO連携による個別施策層を含めたHIV対策に関する研究	21-23
(22)	13:10-13:30 木原 雅子	ポピュレーション戦略及びハイリスク戦略による若者に対するHIV予防啓発手法の開発と普及に関する社会疫学的研究	21-23
(23)	13:30-13:50 渋谷 健司	HIV感染症の疫学的研究:メタ分析とコホート研究	21-23
	13:50-14:00	休憩	
(24)	14:00-14:20 木原 正博	国内外のHIV感染症の流行動向及びリスク関連情報の戦略的収集と統合的分析に関する研究	21-23
(25)	14:20-14:40 和田 裕一	HIV感染妊婦とその出生児の調査・解析および診療・支援体制の整備に関する総合的研究	21-23
(26)	14:40-15:00 岡 慎一	多施設共同研究を通じた新規治療戦略作成に関する研究	22-24
(27)	15:00-15:20 岡田 誠治	HIV感染症に合併するリンパ腫発症危険因子の探索と治療法確立に向けた全国規模多施設共同研究の展開	22-24

※ 発表15分、質疑応答 5分 計20分

厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業
平成22年度 研究成果発表会
プログラム

日時) 1日目 平成23年2月18日(金) 9:30—15:40
2日目 平成23年2月19日(土) 9:30—15:20

場所) 東京通信病院 管理棟 7階 講堂
東京都千代田区富士見2-14-23
電話:03(5214)7000

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

事務局: 〒102-8798 東京都千代田区富士見2-14-23
東京通信病院 病院長室 山本暖子
TEL: 03-5214-7000 FAX:03-5214-7600
E-mail: hayamamoto@tth-japanpost.jp

平成22年度 エイズ対策研究事業 研究成果発表会 プログラム

1日目 2月18日(金)

9:30- 9:40 挨拶 倉田 毅、木村 哲、厚生労働省健康局疾病対策課

	研究代表者名	課 題 名	研究期間
(1)	9:40-10:00 秋田 定伯	HIV関連Lipodystrophyの克服に向けて	20-22
(2)	10:00-10:20 森 一泰	HIVの感染防止、AIDS発症防止に関する免疫学的基礎研究	21-23
(3)	10:20-10:40 横田 恭子	HIV感染病態に関わる宿主因子および免疫応答の解明	21-23
(4)	10:40-11:00 俣野 哲朗	HIV感染防御免疫誘導に関する研究	21-23
(5)	11:00-11:20 佐藤 義則	HIV感染モデルマウスの樹立およびHIV特異的細胞傷害性T細胞によるエイズ発症遅延機序の解析	20-22
(6)	11:20-11:40 野村 涉	エイズ感染細胞での配列特異的遺伝子組み換えによる効率的なHIV遺伝子除去法の開発	20-22
(7)	11:40-12:00 高折 晃史	Vif/APOBEC3Gの相互作用を標的とした新規抗HIV-1薬の開発	20-22
(8)	12:00-12:20 五十嵐 樹彦	エイズ多剤併用療法中のリザーバーの特定および選択的障害に関する研究	20-22
	12:20-13:00	昼食	
(9)	13:00-13:20 高宗 暢暁	HIV-1ゲノム産物の翻訳後修飾とその機能に関する研究	21-23
(10)	13:20-13:40 西澤 雅子	高感度薬剤耐性HIV検出法を用いた微小集族薬剤耐性HIVの動態とHAART治療効果との相関についての研究	21-23
(11)	13:40-14:00 滝口 雅文	難治性HIV感染症に対する治療法開発の基礎的研究	21-23
(12)	14:00-14:20 渦永 博之	抗HIV薬の適正使用と効果・毒性に関する基礎的研究	20-22
(13)	14:20-14:40 坂田 洋一	血友病とその治療に伴う合併症の克服に関する研究	21-23
(14)	14:40-15:00 渡邊 大	標準的治療法の確立を目指した急性HIV感染症の病態解析	20-22
(15)	15:00-15:20 白阪 琢磨	HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究	21-23
(16)	15:20-15:40 兼松 隆之	血液製剤によるHIV/HCV重複感染患者に対する肝移植のための組織構築	21-23

※ 発表15分、質疑応答 5分 計20分

平成22年度 エイズ対策研究事業 研究成果発表会 プログラム

2日目 2月19日(土)

9:30- 9:40 挨拶 倉田 毅、木村 哲、厚生労働省健康局疾病対策課

	研究代表者名	課 題 名	研究期間
(17)	9:40-10:00 加藤 真吾	HIV検査相談体制の充実と活用に関する研究	21-23
(18)	10:00-10:20 生島 嗣	地域におけるHIV陽性者等支援のための研究	20-22
(19)	10:20-10:40 田中 憲一	安全な生殖補助医療を行うための精液よりのHIVウイルス分離法の確立	21-23
(20)	10:40-11:00 服部 健司	HIV感染予防個別施策層における予防情報アクセスに関する研究	20-22
(21)	11:00-11:20 東 優子	個別施策層(とくに性風俗に係る人々・移住労働者)のHIV感染予防対策とその介入効果に関する研究	21-23
(22)	11:20-11:40 嶋田 憲司	地方公共団体-NPO連携による個別施策層を含めたHIV対策に関する研究	21-23
(23)	11:40-12:00 市川 誠一	男性同性間のHIV感染対策とその介入効果に関する研究	20-22
(24)	12:00-12:20 加藤 慶	沖縄県における男性同性愛者へのHIV感染予防介入に関する研究	20-22
	12:20-13:00	昼食	
(25)	13:00-13:20 日高 庸晴	インターネット利用層への行動科学的HIV予防介入とモニタリングに関する研究	20-22
(26)	13:20-13:40 木原 雅子	ポピュレーション戦略及びハイリスク戦略による若者に対するHIV予防啓発手法の開発と普及に関する社会疫学的研究	21-23
(27)	13:40-14:00 渋谷 健司	HIV感染症の疫学的研究:メタ分析とコホート研究	21-23
(28)	14:00-14:20 木原 正博	国内外のHIV感染症の流行動向及びリスク関連情報の戦略的収集と統合的分析に関する研究	21-23
(29)	14:20-14:40 和田 裕一	HIV感染妊婦とその出生児の調査・解析および診療・支援体制の整備に関する総合的研究	21-23
(30)	14:40-15:00 安岡 彰	日和見感染症の診断/治療およびそれを端緒とするHIV感染者の早期発見に関する研究	21-23
(31)	15:00-15:20 菊池 嘉	HIV診療支援ネットワークを活用した診療連携の利活用に関する研究	20-22

※ 発表15分、質疑応答 5分 計20分

研究成果の刊行に関する一覧表

a. 論文

- (1) 木村哲；HIV 感染症に対する新戦略 序 ―進化を重ねる HAART―. 化学療法の領域 25(2)：22-25, 2009
- (2) 木村哲, 岡慎一, 味澤篤, 杉浦互；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. 化学療法の領域 25(2)：89-96, 2009
- (3) 木村哲；第 17 回国際エイズ会議 Mexico City 2008. Confronting HIV 2009. 35：11, 2009
- (4) 木村哲；HIV 感染症「治療の手引き」〈第 12 版〉. Confronting HIV 2009. 35：12-13, 2009
- (5) 木村哲；抗 HIV 療法の進歩と課題. 複十字 326：20-21, 2009
- (6) 木村哲；HIV 感染予防対策の現状と課題. 日本臨床 68(3)：536-540, 2010
- (7) 木村哲；HIV 感染症治療の進歩. 東京都医師会雑誌 63(3)：294-301, 2010
- (8) 木村哲；HIV 感染症と AIDS の診断と指標：in 最新医学・別冊 新しい診断と治療の ABC 65, HIV 感染症と AIDS, 第 3 章 診断と症状・合併症 P51-59, 最新医学社, 大阪, 2010
- (9) 木村哲, 岡慎一, 満屋裕明 (司会)；座談会 HIV 感染症と AIDS の診療：in 最新医学・別冊 新しい診断と治療の ABC 65, HIV 感染症と AIDS, 第 3 章 診断と症状・合併症 P209-218, 最新医学社, 大阪, 2010
- (10) 木村哲；序～最新の抗 HIV 療法におけるラルテグラビルの意義～. 医薬ジャーナル 46(8)：115-118, 2010

b. 研究成果刊行物

- (1) 平成 22 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

序

— 進化を重ねる HAART —

木村 哲*

HIV 感染症に対する抗 HIV 薬の多剤併用療法 (HAART) が可能になってから 10 年が経過した。HAART の開発自体が非常に画期的であったが、その後も目覚ましい進化を遂げ、当初のものとは比較にならないほど飲みやすいものとなってきた。さらには、新規の作用機序を持つ抗 HIV 薬が開発され、耐性ウイルスに対する治療にも新しい選択肢が拓けてきた。本稿においては、HAART 前から現在の HAART に至るまでの治療法の変遷を簡単に辿ってみた。

Key Words : インテグラーゼ阻害薬 / CCR5 阻害薬 / QD 処方

I はじめに

1990 年代後半に、多剤併用療法 highly active anti-retroviral therapy (HAART) が可能となり、HIV (human Immunodeficiency virus) 感染症は「死に至る病」から「長期にわたるコントロール可能な病」へと変貌を遂げた。

HAART が始まって 10 年余り。その間、初期の抗 HIV 薬に加え、数多くの新薬や新しい剤型が開発され、服用回数や服用剤数が大きく変化したことに加え、治療開始の時期が大きく変化している。これらの経過を簡単に振り返ってみる。

II HAART 時代の到来

1987 年に AZT (アジドチミジン) が初めて抗 HIV 薬として FDA (米国食品医薬品局) で承認されたとき、その標準的投与量は 1 日 1,200mg 分 6 (4 時間ごと、1 日 6 回) であった。この量の AZT は副作用の消化器症状が強く、日本の患者にはとても飲めない状況であったので、私達は基礎

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、米国でも用量設定試験が行われ、500 ~ 600mg 分 3 ~ 分 6 と変わった。さらに分 2 でも有効性に変わりがないことが立証され、AZT 300mg/3TC (ラミブジン) 150mg の合剤が承認されてからは、日本でも AZT 600mg 分 2 の処方が増えてきている。

AZT 単剤では数カ月から 1 年程度しか効果が持続しなかったが、その後、ddI (ジダノシン) や ddC (ザルシタピン) が開発されて併用が試みられ、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)~4)}。しかしそれでも、効果は 2 ~ 3 年が限度であった。同じ頃、現在主流となっている AZT と 3TC 併用の良さが報告されている^{5)~7)}。

しかし何より画期的であったのは、プロテアーゼ阻害薬 (PI) の開発であり、特に AZT と 3TC に IDV (インジナビル) を併用した場合の効果⁸⁾は

Evolution of HAART

*東京逓信病院 病院長 Satoshi Kimura

目を見張るものであった。この3剤併用がHAARTの始まりであり、かくしてHAART eraが開幕した。

III QD (1日1回投与) への流れ

服薬へのアドヒアランスが重要視されるなか、ABC (アバカビル: 1999年承認)、EFV (エファビレンツ: 1999年) に加え、TDF (テノホビル: 2004年)、FTC (エムトリシタピン: 2005年)、ATV (アタザナビル: 2003年)、FPV (ホスアンプレナビル: 2005年) など1日1回投与 (QD) で良い薬が続き登場し、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。

1回に服用する剤数についても改善がみられ、たとえば、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ったため、1錠で済むこととなった。backboneにTDF/FTC合剤 (2005年) またはABC/3TC合剤 (2005年) も作られ、これらも1日1錠で良いので、1日2錠を1回服用で済むことになった。長期服用を続けなければならない患者にとっては、大きな福音といえる。

IV 第2世代のPIが登場

日本ではIDVから始まり数種類のPIが承認されているが、いずれも程度の差はあるものの、交差耐性ができやすい欠点があった。ひとつのPIに

耐性のHIVは他のPIにも耐性であったり、あるいは耐性を獲得しやすい状態にあるため、数種類の薬があっても、実は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 (ダルナビル) は、これまでのPIと異なりプロテアーゼの2量体形成を阻害し、酵素の活性化を妨げ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。

V 新しい作用機序を持つ抗HIV薬の登場

2007年までの約20年間に開発されたのは、NRTI (核酸系逆転写酵素阻害薬) とNNRTI (非核酸系逆転写酵素阻害薬)、PIの3クラスであった。T-20 (enfuvirtide) というHIVと細胞膜の融合阻害薬があるが、日本には導入されていない。

2008年6月に、まった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、耐性ウイルスを持つ患者さんに光明を与えている。本特集で取り上げているが、副作用も少なく使いやすいもののひとつである。

さらに、HIVの細胞内への侵入を阻止するマラビロク (MVC; CCR5阻害薬) が2008年12月に承認された。これも本特集で詳述している。

これら新しい作用機序を持つ薬の登場は、今後

HAART (highly active anti-retroviral therapy; 多剤併用療法)

HIV (human Immunodeficiency virus)

FDA (米国食品医薬品局)

ddI (ジダノシン)

PI (プロテアーゼ阻害薬)

ABC (アバカビル)

TDF (テノホビル)

ATV (アタザナビル)

QD (1日1回投与)

NRTI (核酸系逆転写酵素阻害薬)

T-20 (enfuvirtide)

MVC (マラビロク)

DHHS (米国保健福祉省)

BHIVA (英国エイズ学会)

AZT (アジドチミジン)

3TC (ラミブジン)

ddC (ザルシタピン)

IDV (インジナビル)

EFV (エファビレンツ)

FTC (エムトリシタピン)

FPV (ホスアンプレナビル)

DRV (ダルナビル)

NNRTI (非核酸系逆転写酵素阻害薬)

RAL (ラルテグラビル)

QOL (quality of life)

IAS-US Panel (国際エイズ学会米国部会)

の治療の幅を広げるものであり、患者さんのさらなる予後と QOL (quality of life) の改善につながるものと期待している。

VI HAART 開始時期の変遷

HIV 感染症の治療のガイドラインには、米国保健福祉省 (DHHS) 作成のもの、国際エイズ学会米国部会 (IAS-US Panel) のもの、英国エイズ学会 (BHIVA) のものなど多数ある。

それらを総合して抗 HIV 療法の開始時期に関するコンセンサスを辿ってみると、HAART 前は感染が分か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⁹⁾が、効果が持続しないため、すぐ開始しても開始を遅らせても 3 年後には同じ結果になる¹⁰⁾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 HIV の複製を強く抑えることにより変異を防ぎ、場合によっては HIV を体内から駆除できるかも知れないという期待もあり、“Hit HIV early and hard” 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 を駆除できない¹¹⁾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とられた¹²⁾。その後さらに 350 以下まで待っても十分 HAART の効果が見られることも分かり、2001 年頃からは治療開始時期が CD4 数 350 未満となった¹³⁾。最近では 200 程度まで待つ傾向が強くなっていったが、あま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¹⁴⁾。服用しやすくなったこと、副作用が少なくなったことが、その背景にある。

文 献

- 1) Kimura S, et al : A randomized trial of reduced doses of azidothymidine in Japanese patients with human immunodeficiency virus type 1 infection. *Intern Med* **31** : 871-876, 1992
- 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* **335** : 1181-1190, 1996
- 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* **335** : 1191-1198, 1996
- 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* **348** : 283-291, 1996
- 5) Staszewski S, et al : Safety and efficacy of lamivudine-zidovudine combination therapy in zidovudine experienced patients. A randomized controlled comparison with zidovudine monotherapy. *JAMA* **276** : 111-117, 1996
- 6) Katlama C, et al : Safety and efficacy of lamivudine-zidovudine combination therapy in antiretroviral-naïve patients. A randomized controlled comparison with zidovudine monotherapy. *JAMA* **276** : 118-125, 1996
- 7) Larder BA, et al : Potential mechanism for sustained antiretroviral efficacy of AZT-3TC combination therapy. *Science* **269** : 696-699, 1995
- 8) Gulick MR, et al : Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med* **337** : 734-739, 1997
- 9) Vorberding PA, et al : Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* **322** : 941-949, 1990
- 10) Aboulker J-P, et al : Concorde : MRC/ANRS randomized double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. *Lancet* **343** : 871-881, 1994
- 11) 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* **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/>)

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

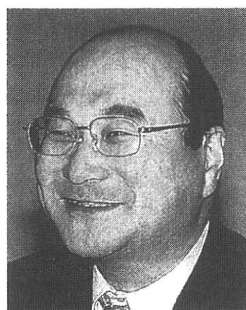
【出席者】(発言順)

- 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いただきたいと思ひます。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ひます。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