

てきた。その結果を受けて、2007年にHIV診療の入院・外来患者別の原価を算定したのが本研究である。2007年の調査では、全国のHIV診療拠点病院から5施設に協力を依頼し、各病院の財務諸表、検体検査や放射線検査等の病院全体の業務量や施設面積等に関する調査票（調査票Ⅰ）、患者別に直接・間接的に提供した業務時間等に関する調査票（調査表Ⅱ）、患者別のレセプトの提出を受けた。医療機関毎の症例数はおおむね20症例とし、調査対象期間は2006年度中とした。初回の調査であるため、医療機関側における資料の収集の負荷を考慮し、症例の選択には基準を設けなかった。医療機関側で個人情報に該当する氏名、住所、生年月日、年齢および医療機関における患者番号を削除したレセプトを用意し、調査票Ⅱと照合するためにそれぞれに新しく付与した連番を用いた。連番の管理は医療機関側で行い、研究者側からは提供された調査票など以上の情報が漏れないように取り扱った。調査を依頼した医療機関のうち、算定に必要な全ての資料が提出された3医療機関（A病院、B病院、C病院）の症例を対象として、HIV診療の原価を計算した。3医療機関のうち2医療機関が、診断群分類による包括支払方式の対象医療機関であった。

原価の計算方法

原価は、次のような三段階を経て計算した。第一段階として、各病院全体の統一的な段階的費用配賦およびRCC（Ratio of Costs to Charges）法を用いて、各診療行為の単位あたりの原価（ユニットコスト）を計算した。例えば、入院患者一日あたり、外来患者一人あたりの診療に要する費用（いずれも検査、投薬・注射などを除く）を計算したが、段階的費用配賦の具体的な計算過程は次のようなものである。医療機関毎に病棟、事務部門などの面積を調査し、建物の減価償却費、部門が特定できない機器の原価償却費、保守費、管理部門の給与費、その他の経費等を面積比で按分し、各部門に振り分けた。廊下などの共有部分を含んだ事務部門については、部門として先に按分された費用をさらに入院と外来の請求額の比で按分した上で、入院および外来の延患者数で除した。また、病棟と外来の原価については、医療関連行為を提供する者の給与費以外の費用を積算し、同様に延患者数で除した。その際に、特にHIV患者に対する診療提供の負荷について尋ねた調査票Ⅰの記入に基づいた重み付けも行い、負荷が適切に反映されるように考慮した。それぞれを足し合わせ、入院一日あたり、外来一人あたりの原価とした。放射線検査、生理検査、検体検査の一部、薬剤関係の業務（調剤と指導）に関しては、部門毎とその内部の部門に費用を按分した後に、業務量でこれを除して、それぞれの1回あたりの費用とした。RCC法による原価の算定は、薬剤、フィルム、検体検査に用いた。病院全体の購入価格と薬価および診療報酬点数の差額を調

べ、両者の比率を求め、レセプト上の該当する項目の件数と請求額から原価を求めた。

第二段階として、レセプトを参考にして、いったん計算したユニットコストを患者別に積算した。これとは別に、第三段階として、調査票Ⅱに基づいて、医療関連行為を行うスタッフが病棟や外来で患者別に提供したことが明らかである診療行為の時間数に給与費を乗じ、患者毎に要した給与費を積算した。なお、ここでは医師、看護師以外にも、薬剤師、MSWなどが個別当該の患者に提供した時間数が反映されている。

第二段階および第三段階で計算した費用を合算し、患者別の原価とした。また、レセプトから患者別の請求額を集計し、原価と比較した。入院患者については、調査対象期間の中で一入院期間が完了している症例を取り上げ、一入院期間における原価を集計した。外来患者については、一か月の原価と請求額の比較を行った。

結果の表示方法

入院の症例については、患者別に集計した原価と請求額を全体および医療機関別に再集計した。入院の患者別の結果については一日あたりの、外来の患者別の結果については一か月あたりの原価および請求額の合計、平均値、中央値を計算した。また、請求額に対する査定は行われぬものと仮定して、収支差、原価率（原価を請求額で除したものを）を計算した。更に、入院の症例の場合には、診療報酬算定上で診断群分類による包括支払方式の対象となっている症例と、従来の出来高による請求の症例（出来高症例）に分け、包括/出来高症例別の集計を行った。外来については、院内で投薬および注射の処方が行われている症例を対象として、無症候性キャリアとAIDS期に分けた集計も行った。

結 果

入院

調査に参加した3病院の病床数は平均で734床であった。また、調査対象とした平成18年度では、3病院ともに損益計算書上は黒字病院であった。入院では合計32症例の分析を行ったが、医療機関別にはA病院21例、B病院3例、C病院8例であり、入院期間の平均は15.8日であった。保険からの支払方式別の症例数を見てみると、包括/出来高別では包括17例、出来高15例であった。

医療機関別の原価計算の結果、各病院の原価率はA病院で78%、B病院で152%、C病院で104%であった。つまりB病院とC病院では費用が収益を上回り、赤字であった。特にB病院では、他病院と比較して直接人件費が原価の約3分の2を占めていた（表1）。

全体の一日あたり請求額の平均値は65,455円、中央値

は48,793円、一日あたり原価の平均値は56,336円、中央値は40,889円であった。A病院の症例が全体の3分の2程度を占め、3病院全体の平均値による原価率は86%であった。しかしながら、B病院およびC病院では、それぞれ一日あたり平均値による原価率は146%、102%であった(表2)。

包括17症例、出来高15症例別に見てみると、一日あたりの平均値は包括症例では請求額55,732円、原価46,066円、出来高症例では請求額76,474円、原価67,975円であった。包括症例と出来高症例の原価率はそれぞれ83%と89%であり、包括症例の方が原価率は低かった(表3)。病院別の原価の構成比は一定していなかったが、3病院合計の原価の内訳は、直接人件費34%、投薬・注射関係25%、その他42%であった。

外来

合計44症例の分析を行った。医療機関別の症例数はA病院17例、B病院16例、C病院11例であった。症例別に見てみると原価率が100%を超え、赤字である症例も見られたが、全体としては3病院共に病院合計の原価率(当該医療機関における対象症例の合計)は100%を下回っていた。3病院の平均値では一か月の一症例あたりの請求額137,915円、原価113,844円、原価率83%であった。外来の原価の構成比に関しては、入院と比較して病院毎の差異は小さく、直接人件費4-9%、投薬・注射関係74-86%、その他11-17%の範囲であった(表4)。

無症候性キャリア(17症例)とAIDS期(3症例)を比較すると、前者では一か月あたりの請求額が平均で269,055円、原価は212,234円であり、原価率は79%であった。一

表1 全症例の請求額および原価の合計(入院症例)

単位:円

症例数	入院日数	請求額	原 価				収支差	原価率	
			直接人件費	投薬・注射関係	その他	合計			
A病院	21	377	24,408,880	5,701,620	6,116,190	7,221,366	19,039,176	5,369,704	78%
				30%	32%	38%			
B病院	3	37	1,107,350	1,208,076	28,035	446,459	1,682,570	-575,220	152%
				72%	2%	27%			
C病院	8	91	3,363,546	1,190,698	500,262	1,798,932	3,489,892	-126,346	104%
				34%	14%	52%			
合計	32	505	28,879,776	8,100,395	6,644,487	9,466,756	24,211,638	4,668,138	84%
				33%	27%	39%			

表2 一日あたり請求額および原価の平均値と中央値(入院症例)

単位:円

	平均値				中央値			
	請求額	原価	収支差	原価率	請求額	原価	収支差	原価率
A病院	80,283	63,625	16,658	79%	54,585	41,145	13,440	75%
B病院	37,575	54,746	-17,171	146%	40,205	49,729	-9,524	124%
C病院	36,986	37,799	-813	102%	37,189	39,752	-2,563	107%
合計	65,455	56,336	9,119	86%	48,793	40,889	7,904	84%

表3 包括症例と出来高症例別の一日あたり請求額および原価の内訳(入院症例)

単位:円

症例数	請求額			原 価				収支差	原価率	
	投薬・注射	その他	合計	直接人件費	投薬・注射	その他	合計			
包括症例	17	9,037	46,695	55,732	18,124	9,037	18,906	46,066	9,666	83%
		16%	84%		39%	20%	41%			
出来高症例	15	35,922	40,552	76,474	13,320	33,821	20,834	67,975	8,499	89%
		47%	53%		20%	50%	31%			

表 4 一か月あたり請求額および原価（外来症例）

単位：円

	症例数	請求額	原 価				収支差	原価率
			直接人件費	投薬・注射関係	その他	合計		
A 病院	17	217,225	7,198 4%	138,701 83%	20,895 13%	166,794	50,431	77%
B 病院	16	79,461	6,895 9%	56,295 74%	13,200 17%	76,390	3,070	96%
C 病院	11	100,369	2,628 3%	74,749 86%	9,115 11%	86,492	13,877	86%
合計	44	137,915	5,945 5%	92,747 81%	15,152 13%	113,844	24,070	83%

表 5 無症候性キャリアと AIDS 期別の一か月あたり請求額および原価の内訳（外来症例）

単位：円

症例数	請求額			原 価				収支差	原価率	
	投薬・注射	その他	合計	直接人件費	投薬・注射	その他	合計			
無症候性 キャリア	17	199,361 74%	69,695 26%	269,055	7,713 4%	190,781 90%	13,740 6%	212,234	56,821	79%
AIDS 期	3	181,753 90%	20,170 10%	201,923	2,000 1%	173,214 94%	8,269 5%	183,483	18,440	91%

方で AIDS 期では請求額 201,923 円、原価 183,483 円、原価率 91% であった。AIDS 期の症例が少ないことは考慮する必要があるが、無症候性キャリアの方が投薬および注射に関連した請求額に大きければつきがあった（最大 529,790 円、最小 8,600 円）（表 5）。

考 察

請求額の動向

市川らによれば、AIDS 期の一日あたり請求額は 41,986 円（非血友病かつ抗 HIV 薬の投与がある症例）であり、本研究での平均値である 65,455 円は大きくこれを上回っていた¹²⁾。同様に、外来でも一か月あたりの請求額が 79,487 円（AIDS 期かつ抗 HIV 薬の投与がある症例）であったのに対し、本研究では 201,923 円と約 2.5 倍になっていた。本研究が対象とした期間は 2006 年度であり、先行研究が対象とした期間である 1994-1995 年以降に HIV の治療法が多剤併用療法へと根本的に転換したことが差異の理由であると考えられる。外来については、木村による 1999 年の調査の結果（AIDS 期で一か月あたり 215,000 円）と近似していた¹³⁾。なお、Beck らによるレビューでも、治療法の転換が原価の上昇に反映されることが指摘されている¹⁶⁾。

調査結果の妥当性

本調査で用いた方法では、レセプト上に計上された項目

を参考にして原価を積算しているが、入院の包括症例では検査、投薬・注射関連の提供状況がレセプト上で記載されないことから、これらの診療行為の提供状況を把握することができなかった。つまり、包括症例のコストは過小に見積もられていることになり、直ちに出来高症例と比較して包括症例の方が原価率は低いとは結論付けられない。実態は出来高症例の結果に近いものと考えの方が適当である。

また、全体の平均値は、症例数が多く、原価率が低い A 病院の値に近づいてはいるものの、B 病院と C 病院では原価率が 100% を上回っていた。B 病院も C 病院も病院全体としては損益計算書における黒字病院であったが、拠点病院の多くが公的病院であり、今回調査対象とした 3 医療機関よりも他病院での原価率はさらに高いことが予想される。さらに、A 病院、B 病院は DPC 対象病院となっているが、包括支払制度で用いられている病院係数には大きな開きがあり、結果として基礎部分として得られる収入については両病院間で 2 割以上の違いがあった。このことから、病院係数に起因する収入面での差異が原価率に与える影響も無視できない。したがって、多くの HIV 診療を行う医療機関の入院症例では、原価が請求額を上回り、赤字になっていることが推測される。

一方で、外来の原価率は、B 病院の平均値で原価率が 100% を超えたものの、入院の原価率に比べると外来の原

価率はいずれの医療機関でも入院よりも低かった。外来の症例は全て出来高であるため、入院の症例で起きたような調査の方法に起因する問題もなく、また、原価の構成比における差異も小さいことから、調査結果の信頼性は比較的高いと考えられる。外来に関しては院外処方を行っている場合があり、この影響を排除するために無症候性キャリアと AIDS 期の比較では、投薬および注射の請求が行われている症例のみを抽出した比較を行ったが、この比較でも原価率は 100% を下回っていた。無症候性キャリアでは請求額に占める薬剤費の比率が 74%、AIDS 期でも 90% であり、外来の院内処方を行っている症例では薬剤費が請求額の大部分を占めていた。したがって、外来では薬剤の購入価格が症例毎などの収支に大きな影響を与えるといえる。また、平均値の比較では、無症候性キャリアの方が請求額、原価共に大きかったが、請求額の大部分を占める投薬および注射関係に大きなばらつきがあることが、結果に影響を与えた可能性がある。

方法論上の限界

本調査で用いた方法には、コスト項目の把握をレセプトに依存するという点に限界がある。具体的には、包括支払制度が適用された症例では、検査、薬剤の提供を追跡できないということであり、実際に包括支払制度の対象症例で原価率が低いという結果となった。包括支払制度の対象医療機関は拡大されており、HIV 診療拠点病院の多くもこの方式を採用していると考えられることから、レセプトだけではなく、出来高における診療行為の内容を記載した資料 (EF ファイルなど)、処方せんを収集し、原価の算定を行う必要がある。

今回は各医療機関に調査票の記入を依頼したが、この調査票の記入の過程で医療機関毎、記入者毎に差異が発生した可能性がある。例えば、患者別の診療行為の時間を記載した調査票の内容から直接人件費を求めているが、概して言えば、B 病院での調査票の記入が細かく、直接人件費が多く計上された。日常の業務を振り返れば、直接的に医療行為に携わる人員であっても、相当の時間を会議、待ち時間、管理業務などに割いている。今回の調査では、管理的な業務を行う者の給与費は事務部門等に積算した上で入院一日あたり、外来一人あたりの原価を求め、残りの人員については直接および間接に個別の患者に費用が振り分けられるという仮定がある。つまり、専ら管理的な業務を行う人員ではない者が、管理的な業務等に費やしている費用の振り分け先がないということである。一方で、このような管理的な業務である会議時間、小休憩等の時間を把握するために詳細な調査を行うということは、調査結果の精度を高める可能性はあるものの、実際の調査実施という観点からは現実的ではない。以上のことは、原価を調査する際に

避けて通れないジレンマである。したがって、算定された原価の精度を高めるためには、漸次的な調整が必要である。今回の調査結果について言えば、給与費分の原価は過少であると考えられ、入院症例は更に赤字方向に、外来症例の黒字幅は縮小する方向へと修正されうることになる。

その他にも、廊下、設備などの建物分の減価償却費、共通的な設備や機器の減価償却費、保守費については、総額としての遺漏はないものの、限られた統計データを根拠にした計算の中で、完全に正しく配賦されたとは断言できない。また、病院毎の統計データの整備状況には差異があり、RCC を用いたり、医療機関相互にデータを参照し、データを外挿することも行わざるをえなかった。今後、調査対象医療機関を増加させることもあり得るので、調査実施上は各医療機関における統計データの整備状況にも注意を払う必要がある。

今後の課題

今回は 3 医療機関、入院 32 症例、外来 44 症例の分析を行ったが、この施設数、症例数の代表性も考慮しなければならない。本調査で取り扱った症例数は少なく、本調査の結果がわが国における HIV 診療の経済的な側面を代表しているわけではない。このような場合には、調査対象医療機関を増加させる、症例数を増加させることが望ましいが、それが困難な場合には統計的な手法を用いた推定を行うという方法も考えられる。また、請求額については包括支払方式の調査のために収集されているナショナルデータと比較することができれば、サンプルの代表性について検討が可能であると考えられる。更には CD4 値などによる原価の差異、合併症の有無、AIDS 期の患者については治療開始時期による原価の差異、医療機関で発生しているコストだけではなく家庭や職場でのコストも調査するべきである。

結 語

これまでの調査で入院および外来の HIV 診療に関する原価を計算することができた。その結果、入院に関しては全体として赤字傾向、つまり原価が請求額を上回る状況であるということが推測されたが、外来に関しては概ね黒字であるということが明らかになった。しかしながら、特に入院症例に関しては調査の方法に起因する問題も残されており、われわれは方法を改良し、対象範囲を拡大した調査を実施している。2008 年には新規 HIV 感染者数が過去最高の 1,113 件となった。HIV に関連した診療が医療費全体に与える影響を注視し、より広範な調査を実施する必要がある。

謝辞

本研究は厚生労働科学研究費補助金の補助を受けて実施された。本研究に必要な調査の実施ならびに関連資料の提供にご協力いただいた医療機関とその関係者に深謝する。また、本研究の一部は第22回日本エイズ学会学術集会・総会で口演発表されたものである。

文 献

- 1) RAND Corporation : HIV Cost and Services Utilization Study. <http://www.rand.org/health/projects/hcsus/>
- 2) Shapiro MF, Berk ML, Berry SH, Emmons CA, Athey LA, Hsia DC, Leibowitz AA, Maida CA, Marcus M, Perlman JF, Schur CL, Schuster MA, Senterfitt JW, Bozzette SA : National probability samples in studies of low-prevalence diseases. Part I : Perspectives and lessons from the HIV cost and services utilization study. *Health Serv Res* 34 : 951-968, 1999.
- 3) Frankel MR, Shapiro MF, Duan N, Morton SC, Berry SH, Brown JA, Burnam MA, Cohn SE, Goldman DP, McCaffrey DF, Smith SM, St Clair PA, Tebow JF, Bozzette SA : National probability samples in studies of low-prevalence diseases. Part II : Designing and implementing the HIV cost and services utilization study sample. *Health Serv Res* 34 : 969-992, 1999.
- 4) Bozzette SA, Berry SH, Duan N, Frankel MR, Leibowitz AA, Lefkowitz D, Emmons C, Senterfitt JW, Berk ML, Morton SC, Shapiro MF, Anderson RM, Cunningham WE, Marcus M, Wenger NS, Athey LA, Smith SM, Bing EG, Brown JA, Burnham MA, Goldman DP, Kanouse DE, Keesey JW, McCaffrey DF, Perlman JF, Schuster MA, Cleary PD, Fleishman JA, Hays RD, McCutchan JA, Richman D : The care of HIV-infected adults in the United States. *N Engl J Med* 339 : 1897-1904, 1998.
- 5) Freedberg KA, Losina E, Weinstein MC, Paltiel AD, Cohen CJ, Seage GR, Craven DE, Zhang H, Kimmel AD, Goldie SJ : The cost effectiveness of combination anti-retroviral therapy for HIV disease. *N Engl J Med* 344 : 824-831, 2001.
- 6) Fleishman JA, Gebo KA, Reilly ED, Conviser R, Mathews WC, Korthuis PT, Hellinger J, Rutstein R, Keiser P, Rubin H, Moore RD : Hospital and outpatient health services utilization among HIV-infected adults in care 2000-2002. *Med Care* 43 : III-40-III-52, 2005.
- 7) Beck EJ, Tolley K, Power A, Mandalia S, Rutter P, Izumi J, Beecham J, Gray A, Barlow D, Easterbrook P, Fisher M, Innes J, Kinghorn G, Mandel B, Pozniak A, Tang A, Tomlinson D, Williams I : The use and cost of HIV service provision in England in 1996 : *Pharmacoeconomics* 14 : 639-652, 1998.
- 8) Garattini L, Tediosi F, Di Cintio E, Yin D, Parazzini F ; Gruppo di Studio ARCA (AIDS Resources and Costs Analysis) : Resource utilization and hospital cost of HIV/AIDS care in Italy in the era of highly active anti-retroviral therapy. *AIDS Care* 13 : 733-741, 2001.
- 9) National Prospective Monitoring System Steering Group : Changing cost of English HIV service provision 1996-1997. *Int J STD AIDS* 10 : 357-362, 1999.
- 10) Krentz HB, Auld MC, Gill MJ : The changing direct costs of medical care for patients with HIV/AIDS, 1995-2001. *CMAJ* : 106-110, 2003.
- 11) Basuyau F, Josset V, Merle V, Czernichow P : Case fatality and health care costs in HIV-infected patients : evolution from 1992 to 2000 at Rouen University Hospital, France. *Int J STD AIDS* 15 : 679-684, 2004.
- 12) 市川誠一, 木村哲, 大屋日登美, 木村博和, 岡慎一, 伊藤章, 増田剛太, 花房秀次, 相楽裕子, 橋本修二, 鎌倉光宏, 中村好一, 木原正博 : HIV/AIDS 医療費に関する研究—AZT, ddI の占める費用割合—. *日本エイズ学会誌* 2 : 22-29, 2000.
- 13) 木村博和 : HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) 普及後の医療費. *日本臨床* 60 : 813-816, 2002.
- 14) Finkler SA : The distinction between costs and charges. *Ann Intern Med* 96 : 102-109, 1992.
- 15) Beck EJ, Beecham J, Mandalia S, Griffith R, Walters MD, Boulton M, Miller DL : What is the cost of getting the price wrong? *J Public Health Med* 21 : 311-317, 1999.
- 16) Beck EJ, Miners AH, Tolley K : The cost of HIV treatment and care. *Pharmacoeconomics* 19 : 13-39, 2001.

A Cost Accounting Study on HIV/AIDS Patients

Hiroo IDE¹⁾, Manabu AKAHANE²⁾, Takuma SHIRASAKA³⁾ and Tomoaki IMAMURA²⁾

¹⁾ The University of Tokyo Hospital

²⁾ Nara Medical University

³⁾ Osaka Medical Center

Objective : Although surveys about the charges for HIV/AIDS patients have been conducted in Japan, none have been undertaken regarding the costs of those services. We carried out a survey to calculate the costs for each HIV/AIDS patient.

Subjects and Methods : Three major hospitals (A, B, and C) that have substantial caseloads of HIV/AIDS patients participated in the study. Hospitals submitted financial statements, floor area, the whole workloads in hospitals, direct and indirect workloads for each HIV/AIDS patient, receipts and other relevant materials. From these materials, we calculated the costs and charges for each patient.

Results : The ratio of the cost against the charge for inpatient cases at hospitals A, B, and C were 78%, 152%, and 104%, respectively. The average charge for inpatient cases (n=32) was ¥65,455 a day, and average cost was ¥56,336 a day, 84% of the charge. The average charge for outpatient cases (n=44) was ¥137,915 a month, with an average cost of ¥113,844 a month, 83% of the charge. Of the outpatient costs, direct personal costs ranged from 4 to 9%, drug-related costs from 74 to 86%, and other costs from 11 to 17%. The average charges and costs for non-symptomatic career patients (n=17) were ¥269,055 and ¥212,234, respectively. Those for AIDS patients (n=3) were ¥201,923 and ¥183,483, respectively. However, since some inpatient cases are reimbursed with lump-sum payments from the national health insurance scheme, and because we had methodological limitations, the costs we determined might be underestimated. The results from hospitals B and C suggested that inpatient cases tended to create a deficit for hospitals. On the other hand, outpatient cases produced mainly positive financial results.

Conclusion : An improved methodology and an increased number of participating hospitals and cases will be necessary to examine the appropriateness of our results.

Key words : cost accounting

薬剤耐性 HIV の現状と対策

伊部 史朗 杉浦 互

Current topics on drug-resistant HIV in Japan

Shiro Ibe, Wataru Sugiura

Clinical Research Center, National Hospital Organization Nagoya Medical Center

Abstract

The prevalence of drug-resistant HIV among newly diagnosed HIV/AIDS cases in Japan increased from 4.9% (14/288) to 9.1% (43/473) in recent five years. This strengthens the importance of continuous surveillance to understand the epidemiological nature of transmitted drug-resistant HIV in our country. Regarding multi-drug-resistance among on-treated cases, the prevalence was estimated to be less than 1.9% (51/2,715). Both an increased mortality rate (26%) and a high rate of uncontrolled viremia (26%) were observed in three-class-resistant cases. However, 26% of three-class-resistant cases were successful in their salvage therapies containing new antiretrovirals, darunavir, raltegravir, maraviroc, and etravirine.

Key words: drug-resistant HIV, Japan, surveillance

はじめに

本稿では、我が国の新規 HIV/AIDS 診断例と抗 HIV 治療症例における薬剤耐性 HIV の現状について最近の知見を紹介し、最後にその対策について述べたい。

1. 新規 HIV/AIDS 診断例における薬剤耐性 HIV の現状

a. 上昇傾向にある薬剤耐性 HIV 感染例の頻度

抗 HIV 治療歴のない新規 HIV/AIDS 診断例であるにもかかわらず、既にウイルスが薬剤耐性変異を保有している場合がある。このような事例は、薬剤耐性 HIV による感染例であると推測

される。我が国では、厚生労働科学研究班(研究代表者:杉浦 互)が、全国規模のネットワークを構築し、新規 HIV/AIDS 感染例における薬剤耐性 HIV の発生状況を 2003 年から継続的に調査している。2003 年と 2004 年を調査した時点では、薬剤耐性 HIV 感染例の頻度に有意な増減は観察されなかったが¹⁾、その後、2007 年までの 5 年間のデータを解析した結果、薬剤耐性 HIV 感染例の頻度が上昇傾向にあることが判明した²⁾。図 1 に示しているように、薬剤耐性 HIV 全体の検出頻度は、2003 年では 4.9% (14/288) であったが、その後、一度も減少に転ずることなく、2007 年には 2 倍近い 9.1% (43/473) まで上昇している。今後も引き続き上昇するのかが非常に気掛かりな点であり、注意深く調

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

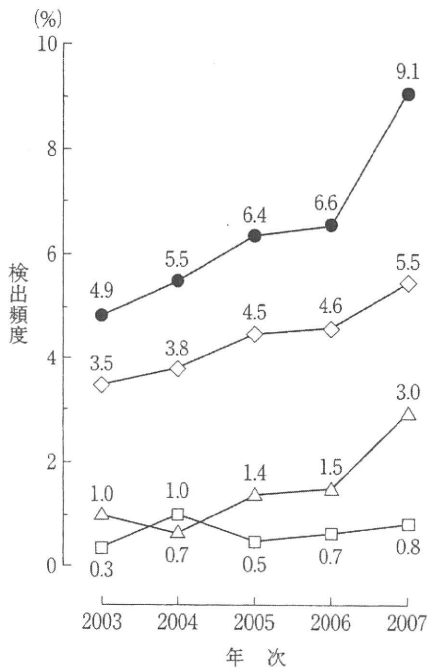


図1 新規 HIV/AIDS 診断例における薬剤耐性 HIV 検出頻度の推移

●: 薬剤耐性 HIV, ◇: NRTI 耐性 HIV, △: PI 耐性 HIV, □: NNRTI 耐性 HIV.

査を継続していく必要がある。薬剤クラス別にみると、核酸系逆転写酵素阻害剤(nucleotide reverse-transcriptase inhibitor: NRTI)耐性ウイルスが最も頻りに検出され(平均 4.5%, 87/1,931), 次いで、プロテアーゼ阻害剤(protease inhibitor: PI)耐性ウイルス(平均 1.7%, 32/1,931), 非核酸系逆転写酵素阻害剤(non-nucleotide reverse-transcriptase inhibitor: NNRTI)耐性ウイルス(平均 0.7%, 13/1,931)と続いており、この順位は 2004 年を除き同様であった。

b. 検出された主な薬剤耐性変異の特徴

各薬剤耐性変異に着目すると、47.7% (62/130)に逆転写酵素 215 番目アミノ酸の NRTI 耐性関連変異が観察された。その多くは、耐性への寄与が大きい T215Y/F(スレオニンから、チロシンまたはフェニルアラニンへの変異)ではなく、チロシンまたはフェニルアラニンが野生型に近い残基に更に変異したりバリエーション変異(T215X)であった³⁻⁶⁾。また、特記すべき事例と

して、1 例だけではあるが、逆転写酵素の 69 番目アミノ酸位置に挿入変異をもった、多剤 NRTI 耐性 HIV による感染例が 2007 年に検出されたことを挙げておきたい。

次に、18.5% (24/130)の薬剤耐性ウイルスがプロテアーゼ内に M46I 変異を保有していた。この変異は、International AIDS Society (IAS)-USA パネル⁷⁾では、インジナビル(IDV)耐性の主要変異(major mutation)と定義されているが、現在ではインジナビルが初回治療に用いる薬剤としてほとんど考慮されないことを考えると、臨床で大きな問題はないと推察される。

更に、6.2% (8/130)の薬剤耐性ウイルスが逆転写酵素内に NNRTI 耐性を付与する K103N 変異を保有していた。この変異は、初回治療の推奨薬剤⁸⁾の選択肢に挙げられているエファビレンツ(EFV)やネビラピン(NVP)に対して高い耐性を示すため、検出された際にはこれらの薬剤の使用を避けた方がよい。

c. 薬剤耐性 HIV 流行株の存在

前述したように、調査では逆転写酵素の T215X や K103N 変異、プロテアーゼの M46I 変異が高頻度に検出されており、特定の薬剤耐性 HIV 株が伝播している可能性が危惧される。このことを検証するために、402 例の新規 HIV/AIDS 診断例において、系統樹解析によるウイルス間の近縁関係を解析した。その結果、これらの薬剤耐性変異を保有する 3 つのウイルス集団が観察された⁹⁾。この結果は、特定の薬剤耐性 HIV 株が有意に拡大してきたことを示している。今後、このような薬剤耐性 HIV 流行株の特性を解明することにより、薬剤耐性 HIV の伝播に関するウイルス側の要因が明らかになることが期待される。

2. 抗 HIV 治療症例における薬剤耐性 HIV の現状

a. 抗 HIV 治療症例における薬剤耐性ウイルスの検出頻度の推移

国立感染症研究所エイズ研究センターでは、HIV/AIDS 診療支援の一環として 1996 年から HIV 薬剤耐性検査が保険収載された 2006 年ま

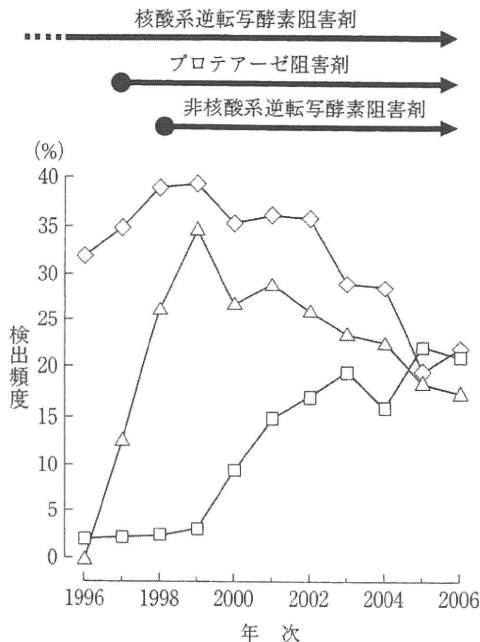


図2 抗HIV治療症例における薬剤耐性HIVの検出頻度の推移

◇: NRTI 耐性 HIV, △: PI 耐性 HIV, □: NNRTI 耐性 HIV.

上部に各クラスの薬剤の使用時期を記した。

での11年間にわたり、全国の医療施設から計1,659症例7,396検体を受け付け、検査を実施してきた。図2に薬剤耐性HIVの出現が疑われた抗HIV治療症例における、薬剤耐性HIVの検出頻度の推移を示した。NRTI耐性ウイルスは、当該薬剤が1987年から使用されていたこともあり、1996年の時点で既に約1/3の症例に検出される状況にあった。PI耐性ウイルスは、1997年に当該薬剤の使用が開始されるとともに速やかに出現し、検出頻度は1999年にピークに達するまで急激に増加した。NNRTI耐性ウイルスは、2000年から検出頻度が増加し始め、2006年には約20%の症例に検出されるまでになった。興味深い点は、NRTI耐性ウイルスとPI耐性ウイルスの検出頻度が、1999年にピークに達した後、減少し続けてきた点である。この理由としては、NRTI合剤(ジドブジン/ラミブジン: AZT/3TC, 1999年)の開発、強力なPI合剤(ロピナビル/リトナビル: LPV/r, 2000年)の

登場、そして、NNRTIの実用化によるキードラッグの選択肢の増加などにより、治療成績が向上し、治療不成功の主たる原因が薬剤耐性以外のものに移行したためであると推察される。

b. 最近の抗HIV治療症例における薬剤耐性ウイルスの現状

前述した厚生労働科学研究班では、2007年より‘治療患者における薬剤耐性サーベイランス’を進めており、詳細な結果が報告されている¹⁰⁾。この報告によると、2007年9月の時点で、我が国で承認されている薬剤ではウイルス増殖の制御が困難な多剤耐性症例数は、51症例(25施設)であり、現在の服薬者数2,715症例(27施設)で割ると1.9%以下であると推察されている。これら多剤耐性症例の半数は、多剤併用療法(highly active antiretroviral therapy: HAART)が導入される以前に治療を開始した症例であった。また、薬剤耐性を示すクラス数と転帰を120症例において解析した結果、1クラス耐性群と2クラス耐性群との間には明らかな転帰の差異はみられないが、3クラス耐性群ではウイルス増殖を制御できていない症例、および、死亡例がそれぞれ26%まで増加しており、予後不良となる重要な示唆が報告されている。

おわりに

これまで薬剤耐性HIVの現状について述べてきたが、最後にその対策について考えてみたい。まず、新規HIV/AIDS診断例における薬剤耐性HIVについてであるが、最初の感染源となる薬剤耐性HIVは十分な抗ウイルス効果が得られていない治療中患者群で発生し、その後、感染リスクのある行為を介して伝播すると推察できる。インテグラーゼ阻害剤(ラルテグラビル: RAL)や接着融合阻害剤(マラビロク: MVC)など新たなクラスの新薬が利用できるようになった今、新たな薬剤耐性HIVの伝播を防ぐためにも、医療の現場では新規診断症例に薬剤耐性HIVが検出される事実に向き合い、HIV感染防止の意義とその方法について再確認することが重要であろう。また、診断に至っていない感染者においては、早期にHIV検査を受検す

ることや、感染症から自他を防御するための知識を広く深く啓発し、実践できるように行動の変容を促すことも、薬剤耐性ウイルスも含めた HIV の伝播防止に重要であろう。

次に、抗 HIV 治療症例における薬剤耐性 HIV の対策についてであるが、この数年間に登場した新たな抗ウイルス機序をもつ新薬や、既存の薬剤耐性 HIV に対しても抗ウイルス効果を発揮する新薬を複数組み合わせることにより、これまでウイルス増殖の制御が困難であった多剤

耐性症例においても良好な治療効果が得られたという心強い報告が散見されるようになった。その一方で、これら新薬に対しても HIV が薬剤耐性を獲得することは否定できない事実であり、実際、ウイルスがインテグラーゼ阻害剤耐性を獲得した症例を著者らの施設でも経験している。適切な新薬の導入と、高いアドヒアランスが維持できるような十分なサポートが今後も同様に必要とされる。

■ 文 献

- 1) Gatanaga H, et al: Drug-resistant HIV-1 prevalence in patients newly diagnosed with HIV/AIDS in Japan. *Antiviral Res* 75: 75-82, 2007.
- 2) Hattori J, et al: Increasing prevalence of drug-resistance mutations among treatment-naïve HIV-infected patients in Japan, 2003 to 2007. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 667, Montréal, 2009.
- 3) Yerly S, et al: Switch to unusual amino acids at codon 215 of the human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase gene in seroconvertors infected with zidovudine-resistant variants. *J Virol* 72: 3520-3523, 1998.
- 4) de Ronde A, et al: Establishment of new transmissible and drug-sensitive human immunodeficiency virus type 1 wild types due to transmission of nucleoside analogue-resistant virus. *J Virol* 75: 595-602, 2001.
- 5) Garcia-Lerma JG, et al: Increased ability for selection of zidovudine resistance in a distinct class of wild-type HIV-1 from drug-naïve persons. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 13907-13912, 2001.
- 6) Violin M, et al: Risk of failure in patients with 215 HIV-1 revertants starting their first thymidine analog-containing highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 18: 227-235, 2004.
- 7) Johnson VA, et al: Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1. *Top HIV Med* 16: 138-145, 2008.
- 8) HIV 感染症治療研究会: 抗 HIV 療法をどうおこなうか. HIV 感染症 治療の手引き第 12 版, p10-17, 2008.
- 9) Ibe S, et al: Trend of drug-resistant HIV type 1 emergence among therapy-naïve patients in Nagoya, Japan: an 8-year surveillance from 1999 to 2006. *AIDS Res Hum Retroviruses* 24: 7-14, 2008.
- 10) 宮崎菜穂子ほか: 抗 HIV 療法を受けている患者における薬剤耐性 HIV の現状と問題点. *日エイズ誌* 11: 146-151, 2009.

小特集 1 HIV 感染とインテグラーゼ阻害薬の位置づけ

3. ラルテグラビルの耐性

吉居 廣朗*¹⁾・杉浦 亙*²⁾

ラルテグラビルは、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耐性変異獲得ウイルスに対しても効果のある新規作用機序を持つ薬剤である。本邦では 2008 年に承認され、治療薬選択肢の少ない HIV (human immunodeficiency virus) 感染者に対する新しい治療戦略の一つとして期待されている。

臨床試験において、ラルテグラビル服用後のウイルス学的失敗例としてインテグラーゼの活性中心付近においていくつか耐性変異が確認された。ここでは、ラルテグラビルによって誘導され得る耐性変異とその特徴について解説する。

1. はじめに

逆転写酵素阻害薬 (Reverse Transcriptase Inhibitor ; RTI) とプロテアーゼ阻害薬 (Protease Inhibitor ; PI) を組み合わせた HAART (Highly Active Anti-Retroviral Therapy) の導入により、HIV (human immunodeficiency virus) 感染症は病態進行を抑制することができるようになり、慢性感染症として位置づけられるようになった。HAART の目標は血中 HIV-RNA (ribonucleic acid) コピー数を長期にわたって検出限界以下に抑え続けることであり、これを達成するためには患者の服薬アドヒアランスを高く保つことが非常に重要である。しかしながら、副作用の発現や複雑な治療レジメン、患者の生活スタイルに合わない服薬スケジュールなどから服用を中止してしまう症例も多く見られ、治療効果の低下だけでなく薬剤耐性 HIV の出現に関わって、その後の治療の障害となることが問題とされている。

治療効果が十分に得られないために抗 HIV 薬

を変更する際には、薬剤耐性遺伝子検査の結果が有効な薬剤を選択する指標の一つとして行われるが、RTI および PI の同一クラス薬物間では交叉耐性が著しいため、薬剤耐性 HIV に対する治療薬剤の選択が制限されて治療を困難にしている。

このような薬剤耐性 HIV 出現による治療選択肢の少ない患者に対して新規な作用機序を持つ治療薬の開発が望まれている中、2007 年に米国で世界初のインテグラーゼ阻害薬 (Integrase inhibitor ; INI) ラルテグラビルが承認され、本邦においても 2008 年に薬剤耐性 HIV に対するサルベージ治療として既治療患者を対象に承認された。なお、初回治療患者を対象にした臨床試験 (STARTMRK)¹⁾ による安全性・有効性が確認され、2009 年 10 月より未治療成人患者の治療にも使用可能となった。

2. ラルテグラビルの作用機序

インテグラーゼは HIV の複製に必須な酵素の一つであり、プロウイルス DNA (deoxyribonu-

* 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

¹⁾ (よしい・ひろあき) ²⁾ 部長 (すぎうら・わたる)

cleic acid)を宿主の染色体に組み込む働きをしている。インテグラーゼは、逆転写後のプロウイルス DNA 3'末端の2塩基 GT を切断する 3' プロセッシング活性と、宿主染色体への組み込みを担う組み込み酵素活性の少なくとも2つの酵素活性を有していることが知られている²⁾。2000年に Merck の研究グループによって、diketo acid 構造を持つ化合物がインテグラーゼの組み込み活性を阻害することが初めて報告された³⁾。Diketo acid は、酵素活性に必須の Mg^{2+} のキレートとして働くことで酵素活性を失活させると考えられている⁴⁾。その後10年の研究開発を経て、ラルテグラビルが完成した。ラルテグラビルはインテグラーゼとウイルス DNA の複合体へ結合し、ウイルス DNA の 3'末端に近づいて選択的に組み込み活性を阻害する⁵⁾。

なお、現在までにインテグラーゼとウイルス DNA との結合を競合的に阻害する 3' プロセッシング阻害薬で抗ウイルス活性を示したものは見つからない。

3. ラルテグラビルの耐性変異

ラルテグラビルの耐性変異はその結合部であるインテグラーゼ活性中心近傍に誘導され、主要なものとして Q148H/K/R, N155H, Y143C/H/R が報告されている。抗 HIV 治療経験患者を対象にした第 II 相臨床試験 (005 試験) の結果によると、ラルテグラビルを含む治療に失敗した症例では Q148H/K/R の耐性変異を獲得したものが多く観察されている⁶⁾。また第 III 相臨床試験 (BENCHMRK 1&2⁷⁾⁻⁹⁾, STARTMRK, SWITCHMRK 1&2¹⁰⁾ においても、Q148H/K/R, N155H, Y143C/H/R が主要な変異として多く見受けられる。(表 1)。しかしながら、その他のアミノ酸変異なども見られることから、さらに *in vitro* を含めた薬剤耐性研究が必要と考えられる。また、サブタイプ B とそれ以外による耐性変異の違いは未だ不明であるので、今後の研究による解明が待たれている。以下に各耐性変異について説明する。

1) Q148H/K/R

148 番目のグルタミン(Q)が、ヒスチジン(H)、リジン(K)またはアルギニン(R)へ置換する経路。この変異単独ではウイルス複製能の低下が見られ

るが、Q148H/K/R に 140 番目のグリシン (G) がセリン (S) に置換した G140S が加わると、ウイルス複製能が回復したラルテグラビル耐性ウイルスが増殖すると報告されている¹¹⁾。

2) N155H

155 番目のアスパラギン (N) が、H へ置換する経路。この変異も単独ではウイルス複製能の低下が見られるが、2次変異として 74 番目のロイシン (L) のメチオニン (M) への置換 (L74M)、92 番目のグルタミン酸 (E) から Q への置換 (E92Q) などが加わって複製能を回復する。興味深いことに N155H 変異を獲得したウイルスと Q148H/K/R 変異を獲得したウイルスが混在する場合、その後の経過において Q148H/K/R + G140S 変異を獲得したウイルスが有意に増殖する症例が報告されている¹²⁾。

3) Y143R/H/C

143 番目のチロシン (Y) が、R, H または スレイン (C) へ置換する経路。上述の耐性獲得経路とは別と考えられている。培養細胞を用いた実験では、Y143R/C 変異を導入したウイルスは Q148H + G140S 変異を導入したウイルスよりも高度耐性であるとの報告もある¹³⁾。

4) その他の変異

フランスの ANRS (The Agence Nationale de Recherces sur le SIDA) が公開している薬剤耐性評価アルゴリズムでは、上述以外に E92Q, E157Q 等の変異もラルテグラビル耐性変異として記述している。

4. 開発中のインテグラーゼ阻害薬

1) エルビテグラビル

現在 Gilead Sciences 社が臨床試験をしているエルビテグラビル (GS-9137/JTK-303) は、キノロン骨格を有し Mg^{2+} と結合することによって組み込み反応を阻害する。エルビテグラビルは CYP3A4 の代謝を受けるので、血中濃度を維持させるためにチトクロム P450 (CYP) 3A4 を阻害する必要がある。強力な CYP3A4 阻害剤としてはリトナビルが知られており、PI 使用時はリトナビルを併用 (リトナビルブースト) することが多いが、エルビテグラビルの場合は異なるクラスであることから、リトナビルを併用することは耐性誘

— 小特集 1・HIV 感染とインテグラーゼ阻害薬の位置づけ —

表 1 第Ⅲ相臨床試験のウイルス学的失敗例におけるラルテグラビル薬剤耐性変異の発生頻度

各臨床試験において認められた耐性変異の発生頻度にバラつきがあるものの、いずれも高頻度に Q148H/K/R, N155H 変異が見受けられる。

臨床試験	対象	ウイルス学的失敗例数	ウイルス学的失敗例におけるラルテグラビル耐性変異	%
BENCHMRK1 (n = 232)	3クラスの抗 HIV 薬のおおのおので 1 剤以上に耐性が確認されている HIV 感染者 (ヨーロッパ, アジア/太平洋沿岸諸国, ペルー)	50 (49* ¹) 21.6%	Q148H Q148K Q148R N155H その他 アミノ酸変化なし	18 6 12 39 24 18
BENCHMRK2 (n = 230)	3クラスの抗 HIV 薬のおおのおので 1 剤以上に耐性が確認されている HIV 感染者 (南北アメリカ)	48 (45* ¹) 20.9%	Q148H Q148K Q148R N155H その他 アミノ酸変化なし	9 4 20 42 7 29
STARTMRK (n = 281)	HIV 未治療で EFV, TDF, FTC に耐性のない HIV 感染者	27 (9)* ² 9.6%	G120S, Q148H/R Y143R Y143H, L47M, E92, T97A 耐性変異なし 未検査	22 11 11 44 11
SWITCHMRK1 (n = 174)	LPV/RTV + 2NRTI 服用中で 3 カ月以上血中ウイルス RNA 量が検出限界以下の HIV 感染者 (ヨーロッパ, 北米, オーストラリア)	16 (3)* ² 9.2%	N155H T97T/A 耐性変異なし	33 33 33
SWITCHMRK2 (n = 176)	LPV/RTV + 2NRTI 服用中で 3 カ月以上血中ウイルス RNA 量が検出限界以下の HIV 感染者 (ラテンアメリカ, アフリカ, 東南アジア)	28 (9)* ² 15.9%	Q148Q/H/R Q148Q/R Q148H N155N/H N155H Y143Y/C Y143Y/S その他 耐性変異なし 未検査	22 22 11 33 22 11 11 56 11 11

* 1 : 48 週目において服薬前後のインテグラーゼ配列が比較できた症例数。

* 2 : 括弧内は血中 HIV-RNA が 400 コピー /mL 以上の症例数。耐性変異は 400 コピー /mL 以上の患者由来のものを掲載。

HIV : human immunodeficiency virus, EFV : エファビレンツ, TDF : テノホビル

FTC : エムトリシタピン, LPV : ロピナビル, RTV : リトナビル

NRTI : スクレオシド系逆転写酵素阻害薬, RNA : ribonucleic acid

(筆者ら作成)

3. ラルテグラビルの耐性

導の視点から問題である。このため、Gilead Sciences社はHIV-1プロテアーゼに影響を及ぼさないCYP3A4阻害薬を開発しており(PK-enhancer GS-9350)、エルビテグラビルとの合剤開発に取り組んでいる。エルビテグラビルはY143R、66番目のスレオニン(T)からイソロイシン(I)への置換(T66I)、E92Qの獲得により耐性を獲得することが知られており、ラルテグラビル耐性ウイルスに対して交叉耐性を示すことが報告されている¹⁴⁾。

2) S/GSK1349572

塩野義製薬が開発中のINI「S/GSK1349572」は、*in vitro*の条件においてラルテグラビルやエルビテグラビルの耐性変異株に対しても抗ウイルス活性を示し、交叉耐性が少ないことからラルテグラビル脱落症例の救済に期待が持たれている¹⁵⁾。*In vitro*におけるS/GSK1349572耐性誘導実験では124番目のTからアラニン(A)への置換(T124A)、153番目のセリン(S)からYへの置換(S153Y)、T124A + S153Y、L101I + T124A + 153番目のSからフェニルアラニン(F)への置換(S153F)変異が確認されたが、変異株に対して1.2～4.1倍の薬剤濃度でHIV複製を抑えられると報告されている¹⁶⁾。

5. おわりに

本稿では、INIラルテグラビルの耐性変異とその特徴について解説した。RTIおよびPIに対する耐性ウイルスにも、ラルテグラビルは大変有効な薬剤である。しかし、ラルテグラビルに対する耐性は1アミノ酸変異によっても起こり、かつ高度耐性を獲得する事からその使用にあたっては有効な併用薬剤を選択・使用し耐性獲得を抑えることが必要である。第一選択薬としても使用できるようになって治療薬の選択肢が増えたが、漫然と使用するのではなく、それぞれの患者にあった治療戦略の一つとして使用することが望ましいと考える。

文 献

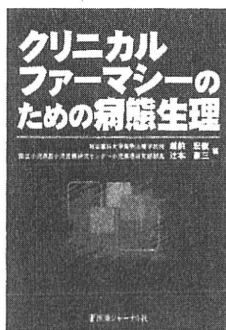
1) Lennox JL, et al : Safety and efficacy of ral-

tegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection : a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet* **374** (9692) : 796-806, 2009.

- 2) Engelman A, et al : HIV-1 DNA integration : mechanism of viral DNA cleavage and DNA strand transfer. *Cell* **67** (6) : 1211-1221, 1991.
- 3) Hazuda DJ, et al : Inhibitors of strand transfer that prevent integration and inhibit HIV-1 replication in cells. *Science* **287** (5453) : 646-650, 2000.
- 4) Grobler JA, et al : Diketo acid inhibitor mechanism and HIV-1 integrase : implications for metal binding in the active site of phosphotransferase enzymes. *Proc Natl Acad Sci U S A* **99** (10) : 6661-6666, 2002.
- 5) Malet I, et al : Mutations associated with failure of raltegravir treatment affect integrase sensitivity to the inhibitor *in vitro*. *Antimicrob Agents Chemother* **52** (4) : 1351-1358, 2008.
- 6) Hazuda DJ, et al : Resistance to the HIV-Integrase Inhibitor raltegravir : Analysis of Protocol 005, a Phase 2 Study in Patients with Triple-Class Resistant HIV-1 Infection. 16th Intl HIV Drug Resistance Workshop, Barbados. June 12-16, 2007.
- 7) Cooper D, et al : 48-Week results from BENCHMRK-1, a phase III study of raltegravir in patients failing ART with triple-class resistant HIV-1. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston. February 3-6, 2008.
- 8) Steigbigel R, et al : 48-Week results from BENCHMRK-2, a phase III study of raltegravir in patients failing ART with triple-class resistant HIV-1. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston. February 3-6, 2008.
- 9) Cooper DA, et al : Subgroup and resistance analyses of raltegravir for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med* **359** (4) : 355-365, 2008.
- 10) Eron JJ, et al : Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWIT-CHMRK 1 and 2) : two multicentre, double-

■小特集1・HIV感染とインテグラーゼ阻害薬の位置づけ

- blind, randomised controlled trials. *Lancet* **375** (9712) : 396-407, 2010.
- 11) Delelis O, et al: The G140S mutation in HIV integrases from raltegravir-resistant patients rescues catalytic defect due to the resistance Q148H mutation. *Nucleic Acids Res* **37** (4) : 1193-1201, 2009.
- 12) Malet I, et al: Quasispecies variant dynamics during emergence of resistance to raltegravir in HIV-1-infected patients. *J Antimicrob Chemother* **63** (4) : 795-804, 2009.
- 13) Delelis O, et al: Impact of Y143 HIV-1 integrase mutations on resistance to raltegravir *in vitro* and *in vivo*. *Antimicrob Agents Chemother* **54** (1) : 491-501, 2010.
- 14) Shimura K, et al: Broad antiretroviral activity and resistance profile of the novel human immunodeficiency virus integrase inhibitor elvitegravir (JTK-303/GS-9137). *J Virol* **82** (2) : 764-774, 2008.
- 15) Seki T, et al: S/GSK1349572 is a potent next generation HIV integrase inhibitor and demonstrates a superior resistance profile substantiated with 60 integrase mutant molecular clones. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco. February 16-19, 2010.
- 16) Sato A, et al: S/GSK1349572 is a potent next generation HIV integrase inhibitor. 5th Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Cape Town, South Africa. July 19-22, 2009.



クリニカルファーマシー のための病態生理

明治薬科大学薬物治療学教授 越前 宏俊 編
 国立小児病院小児医療研究センター小児薬理研究部部长 辻本 豪三

B 5 判 312頁 定価 5,040円(本体 4,800円+税 5%)送料実費
 ISBN 4-7532-1825-2 C3047

- ◎主要疾患56項目の病態・病因・薬物治療などを簡潔に解説!
 ◎薬剤師の病棟活動のために必要な病態生理の知識を網羅。

おもな内容

- | | |
|-------------------|-----------------------------|
| 第1章 精神・神経系疾患 | 第8章 消化管疾患 |
| 第2章 骨・関節疾患 | 第9章 血液および造血管疾患 |
| 第3章 免疫疾患/アレルギー性疾患 | 第10章 感覚器疾患 |
| 第4章 心臓・血管系疾患 | 第11章 内分泌・代謝疾患 |
| 第5章 腎・泌尿器疾患 | 第12章 感染症の薬物治療 |
| 第6章 婦人科疾患(腫瘍) | 第13章 薬物血中濃度測定(TDM)の必要な薬剤一覧表 |
| 第7章 呼吸器疾患 | |

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・TKビル 電話 03(3265)7681(代) FAX 03(3265)8369 (00910-1-33353)
<http://www.iyakujournal.com/> 書籍・雑誌バックナンバー検索。ご注文などはインターネットホームページからが便利です。



学会 Report

5th International Workshop on HIV Transmission
18th International AIDS Conference
2010年7月15日～16日/18日～23日 ウィーン

独立行政法人国立病院機構名古屋医療センターエイズ治療開発研究センター長
名古屋大学大学院医学系研究科免疫不全統御学講座客員教授

杉浦 亙

第18回国際エイズ会議が、7月18日(日)～23日(金)にかけてオーストリア・ウィーンにおいて開催された。

本稿では、国際エイズ会議に先立ち7月15日(木)～16日(金)の2日間にわたりウィーン大学で行われたサテライト・シンポジウム第5回International Workshop on HIV Transmissionから薬剤耐性および新薬関連の発表について報告する。




第5回 International Workshop on HIV Transmissionにおける話題

International Workshop on HIV TransmissionはHIVの疫学的事象に関する話題を中心に取り上げており、今回はCAPRISA 004試験の結果と関連する話題に注目が集まっていた¹⁾。CAPRISA 004試験は1% テノホビル(TDF)・ゲルを性交渉前後12時間以内に陰内投与するというもので、889人の女性を対象に南アフリカにおいて実施された前向き試験である。1% TDFゲル投与群とコントロール群の2群に分けて実施した結果、1%TDFゲル群において39%のHIV感染率の低下が認められた。さらに、アドヒアランスが>80%の対象者に限ると54%の低下を示した。この数値は、今までのワクチン試験、microbicide試験のいずれにおいても達成されたことがないものであり、HIV感染予防に関する大きな一歩であると思われる。性交渉前後12時間の投与が必要であることから、実用化の際には投与方法などを検討する必要があるが、それでもこの試験結果はHIVの感染予防に有効かつ必要な戦略は何かということを確認したことと、女性が自らコントロールできる有効な防御策を提供した点で大きな前進であることは間違いない。関連する話題として、アカゲザルにおける1%TDFゲルを用いた感染予防実験の報告があり、TDFが体内に吸収されているデータの提示がなされた。その結果、TDFの血中における半減期が長いこと(60～120hr)、また臍組織においてTDF濃度が高く維持されていたことか

ら、投与後3日間にわたり感染防御効果が維持されることを報告した。この発表は、1%TDFゲルの実用的な使用法を考えるうえで重要な実験結果である(Heneine W, et al)。また、会議では「treatment as prevention(予防としての治療)」²⁾というHIV感染者全員を抗HIV薬で治療することにより、HIV伝播の確率を低下させるという予防戦略に関連する話題も話し合われた。この戦略に関する批判として、抗HIV療法により血液中のウイルス量が抑えられても精液中および女性性器分泌液へのウイルス分泌が続いている事実が指摘された(Cohen MS)。抗HIV薬の感染予防に対する有効性を確認するために、新たにリクルートが始まったHPTN 052試験が紹介された。この試験は抗レトロウイルス療法(ART)がHIV感染者からそのパートナーへのHIV感染予防に有効か否か、また治療開始の指標としてCD4値を明らかにすることを目的としている。現在、1,750のカップルが登録したということである。その他、関連する話題として男性から女性へのHIV感染伝播の際にエンベロープ蛋白の糖鎖修飾度の低いウイルスが効率よく感染する実験結果が報告された。これは、女性生殖器が糖鎖修飾度の高いウイルスを吸着し、HIVの侵入をブロックしている可能性を示す興味深い報告である(Swanstrom R)。

以上、第5回International Workshop on HIV Transmissionについて紹介したが、このWorkshopの抄録集および発表資料などはVirology Educationのホームページ(<http://www.virology-education.com/>)より閲覧が可能である。



第18回国際エイズ会議における新薬および薬剤耐性HIVに関する話題

近年の抗HIV薬の進歩は著しく、現在われわれが手にしている薬剤の組み合わせでおおむね寿命を全うできるレベルまで到達していることもあり、ここ何年か国際学会における新規抗HIV薬開発に関する発表は目立っ

て少なくなってきた。今回の学会でも新薬開発に関連する発表は多くはなかったが、興味深いものはいくつか見受けられた。以下に、主な発表を紹介する。



開発途上の新規化合物

Tre-recombinase (MOAA01 : H.Hofmann-Sieber, et al) は、2007年に『Science』に発表されたHIV-LTRを特異的に認識して染色体に組み込まれたHIV-proviral DNAを取り除く作用をもつ酵素であり³⁾、本会議ではその後の研究進展が報告された。本発表では、*in vitro*実験とRAG2 SCIDマウスにヒト臍帯血CD34⁺造血幹細胞を移植した*hu*-SCIDを用いた*in vivo*実験のいずれにおいてもtre-recombinaseの発現と血中ウイルス量の低下に相関が認められたと報告された。実用化への道のりは遠いようだが、eradicationを目指した先進的な創薬研究として興味深い発表であった。

抗HIV薬開発の新たな標的としては、「組み込み反応」の際にインテグラーゼに作用する宿主因子LEDGF/p75⁴⁾を狙った創薬研究の成果が報告されていた(MOAA0105 : Christ E, et al)。発表された2-(quinolin-3-yl)acetic acidはLEDGF/p75とインテグラーゼの結合を強力に阻害する化合物であり($EC_{50}=114 \pm 64 \text{ nM}$)、その効果が*in vitro*実験で示された。この化合物はインテグラーゼを狙った薬剤だが、薬剤の結合部位がラルテグラビル(RAL)とは全く異なることから、RAL耐性との交叉は示さない。この化合物も実用化はまだまだ先と思われるが、HIVと宿主因子の相互作用を狙った化合物として今後の展開が期待される。

ダルナビル(DRV)に続くプロテアーゼ2量体形成阻害薬の候補としては、bis-tetrahydrofuran構造を有する新しいプロテアーゼ阻害薬GRL-0888の報告が関連する3誘導体とともに報告された。候補化合物および類縁化合物は、いずれもナノモルレベルで強力なプロテアーゼ阻害活性および2量体形成阻害活性を示すということで今後の実用化が期待される(MOAA0102)。

今回の会議で発表されていた新薬候補化合物のなかで、比較的実用化に近い新薬候補としてはケモカイン受容体を標的としたTBR-652の報告が挙げられる(MOAB0104 : Martin DE, et al)。これは、HIVのCCR5・CCR2の両方への結合をブロックする新たな化合物であり、すでにPhase2試験が行われている。今

回発表されたデータは、25~150mgを10日間投与したときの有効性であり、薬剤濃度依存的な血中ウイルス量の低下が報告された。有害事象の報告はほとんどなく、最高濃度の150mgでは-1.5Logの低下が確認された。ケモカイン受容体を標的にした阻害薬は開発の中止が相次いでおり、成功を期待したい薬剤である。



期待される新たなインテグラーゼ阻害薬

今回の会議において、おそらく最も注目を浴びていた新薬はS/GSK1265744であろう。これはRAL, elvitegravirに続く新しいインテグラーゼ阻害薬であり、この薬剤の一番の特徴はRAL耐性変異を獲得したウイルス株に対しても有効性が期待されることである。RAL耐性株に対する有効性については、以下の2つの報告がなされた。1つ目は、RAL耐性を獲得した30株の臨床分離株について有効性検討を行った*in vitro*実験結果の報告である。対象となった30株のRAL耐性度は平均>81倍(3.74倍~87倍)であったのに対して、S/GSK1265744に対しては2.26倍(0.91倍~40倍)に留まっていた。このように、S/GSK1265744はRAL耐性株に対する有効性が期待されるが、一方でG140S+Q148Rという2つのRAL耐性を獲得した株に対してはある程度の交叉耐性が認められており、この*in vitro*実験の結果をみる限りS/GSK1265744はRAL耐性HIVに対して万能というわけではないようである(MOAA0103 : Underwood M, et al)。

*In vivo*において、S/GSK1265744のRAL耐性株に対する有効性を評価したのがVIKING Studyである。これは、RAL耐性ウイルスを対象にしたPhase2a試験でRAL耐性変異を獲得し、血中ウイルス量が>1,000copies/mLの症例に対する有効性をS/GSK1265744の10日間単剤投与で評価した試験である。その結果、27例中21例において血中ウイルス量を検出限界以下に抑えることに成功したと報告された。細かく結果をみていくと、N155H, Y143C H/RあるいはQ148Hを単独で獲得した症例では16例中16例(100%)が治療に成功していたのに対して、Q148Hに関連変異を1個獲得した症例では4例中3例(75%)、さらにQ148Hに加えて2個の関連変異を獲得していた症例では5例中1例も治療に成功していないことが明らかになった(MOAB0105 : Eron J, et al)。こ

れら*in vitro*と*in vivo*研究結果より明らかになった事実は、S/GSK1265744はRAL耐性株に対して万能ではなく、獲得したRAL耐性変異によりその有効性には限界があるということである。S/GSK1265744の認可がなされていない現時点では時期尚早であるが、RAL投与症例においてQ148Hの獲得を確認した際は将来のS/GSK1265744の使用を念頭に、さらなるRAL耐性関連変異の集積を避けるべく速やかにRALの使用を止め、S/GSK1265744に対する感受性を温存させる検討も必要であろう。

S/GSK1265744に関しては、このほかHIV-2やGroup Mの6種類のサブタイプ(A-G)25株に対する有効性の報告(MOPE0032: Underwood M, et al), 未治療症例を対象にS/GSK1265744(10, 25, 50mg)+2NRTI QDとエファビレンツ(EFV)600mg+2 NRTIの4群間の有効性を比較したSPRING-1試験の報告があった。SPRING-1試験では、S/GSK1265744投与群がいずれも投与開始16週目で90~96%が検出限界以下を達成していたのに対して、EFV投与群では60%のみであった。このように、S/GSK1265744投与群では明らかに急峻なウイルス量の低下が観察されている(THLBB205: Arribas J, et al)。



新しいNNRTIのエトラビリン耐性に関する話題

最後に、最近認可された非核酸系逆転写酵素阻害薬(NNRTI)のエトラビリン(ETR)の耐性に関する発表2題について紹介する。1つはタイからの発表であり、スタブジン(d4T)+ラミブジン(3TC)+ネビラピン(NVP)治療に失敗した225名に観察された耐性変異をMonogram Bioscience weight score(0, 1, 2, 3, 4<の5段階分類で、4<はETR耐性と推測される)により分析したものである。その結果、スコア0:28%, 1:6%, 2:12%, 3:5%, 4<:49%であった。これは、NVP投与症例の約半分にしかETRの効果が期待されないという結果である(MOPDB104: Bunupuradah T, et al)。途上国ではd4T+3TC+NVPが標準的な治療として広く普及していることを考えると、このデータは途上国のサルベージ療法でETRの効果はあまり期待できないことを示している。もう1つの報告は米国からのものであり、14,940症例に対してRT領域の遺伝子検査と

PhenoSense検査を行い、NNRTI耐性変異の有無を確認した。その結果、5,482例(36.7%)がNNRTI耐性と判定され、そのうち67.2%がMonogram Bioscience weight score 0~3で76.4%がPhenoSense検査ではETRに対して感受性を保持していると判定されたと報告している。このように、PhenoSense検査のほうが多く症例に対してETR感受性と判定を下しているということで、PhenoSense検査の有用性を訴えているが(MOPDB105: Picchio G, et al), 残念ながら我が国ではPhenoSense検査へのアクセスがない。興味深いのは、遺伝子検査をもとにしたMonogram Bioscience weight scoreの結果だけでもタイと米国とでETRの有効性が期待される症例の頻度が大きく異なることである。米国からの報告には詳細な薬剤耐性変異の情報提示がないため明確にはわからないが、ウイルス・サブタイプや前治療が影響を及ぼしていると推察される。



おわりに

以上、第18回国際エイズ会議について紹介してきたが、今回の会議は抗HIV薬の使用が予防戦略においても主役に躍り出てきたことで、大きな転換点となる会議と思われる。次回は、2012年に米国ワシントンDCでの開催ということで第6回1990年サンフランシスコ以来、約20年ぶりの米国での開催である。次の会議までの2年間に、今回発表されたCAPRISA studyや「treatment as prevention」という予防戦略がどれだけ進展・実現するか楽しみである。

文献

- 1) Karim QA, Karim SS, Frohlich JA, et al: Effectiveness and Safety of Tenofovir Gel, an Antiretroviral Microbicide, for the Prevention of HIV Infection in Women. *Science* **329**: 1168-1174, 2010
- 2) Granich RM, Gilks CF, Dye C, et al: Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission; a mathematical model. *Lancet* **373**: 48-57, 2009
- 3) Sarkar I, Hauber I, Hauber J, et al: HIV-1 proviral DNA excision using an evolved recombinase. *Science* **316**: 1912-1915, 2007
- 4) Cherepanov P, Maertens G, Proost P, et al: HIV-1 integrase forms stable tetramers and associates with LEDGF/p75 protein in human cells. *J Biol Chem* **278**: 372-381, 2003

<Special Article>

HIV 感染——最新の疫学・臨床・治療

杉浦 亙*

要 旨

- 厚生労働省エイズ動向委員会の最新の報告によれば、現在 16,879 人の HIV/AIDS 症例が報告されている。
- わが国の HIV 感染流行の主体は「日本人」, 「男性」, 「男性同性間性的接触 (MSM)」そして「サブタイプ B」である。
- 新規 HIV/AIDS 診断症例における薬剤耐性変異の保有率は 8.5% 前後を推移している。
- 今日薬剤耐性による多剤併用療法 (HAART) の失敗は少なく、1.54% にとどまっている。
- 抗 HIV 薬の進歩に伴い、治療レジメも変わりつつある。
- ワクチンに替わって抗 HIV 薬による感染予防戦略が検討されつつある。

はじめに○

1982 年に米国ロサンゼルスにおいて最初の acquired immune deficiency syndrome (AIDS) 症例が報告され、その原因ウイルスである human immunodeficiency virus (HIV) が Montagnier 博士らにより発見されてから¹⁾およそ 30 年がすぎた今日、HIV/AIDS は世界的規模で拡散し、最大の感染禍となり人類の健康を脅かしている。残念ながら、いまだにこの感染症を予防する策をわれわれは有していないが、一方で優れた治療薬が多数開発され、AIDS 発症を遅らせることには成功をしている。本稿では HIV 感染症の最近の動向と治

療の進歩と現状について概説したい。

今日の HIV/AIDS の疫学状況○

国連合同エイズ計画 (UNAIDS) / 世界保健機関 (WHO) の報告によれば、今日世界には 3,300 万人の HIV/AIDS 患者がいるとされる。その 85% 以上はサハラ以南のアフリカ、南～東南アジアに集中しており、その地域の医療、経済に多大な負担を課している。先進諸国内においても経済水準・人種により HIV/AIDS の罹患率には大きな隔たりが出てきており、米国では黒人男性と女性の感染率は白人男性と女性のそれぞれ 6 倍と 15 倍という深刻な調査結果が報告されている²⁾。

ウイルス学的視点からは HIV はますますその多様性を拡大しており、世界各地において新たな

* W. Sugiura (部長) : 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エイズ治療開発センター/名古屋大学医学部大学院医学系研究科免疫不全統御学講座。

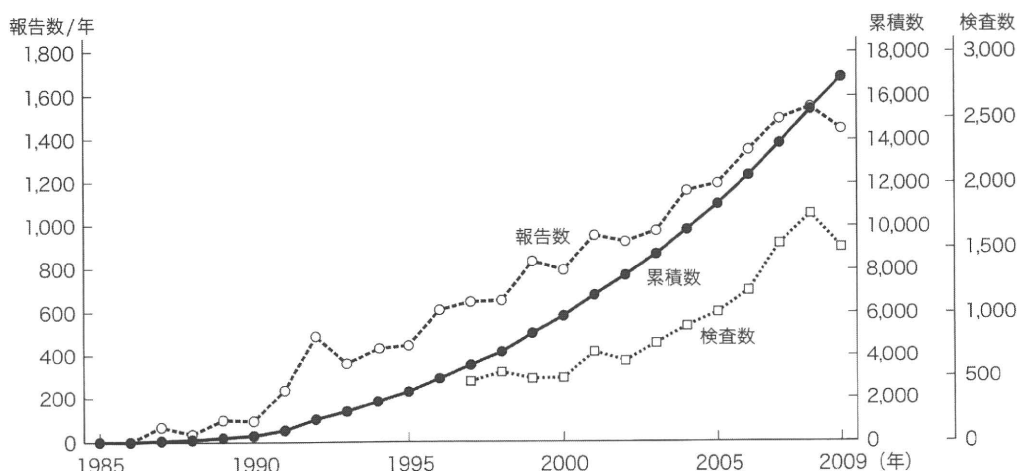


Fig. 1. HIV/AIDS 報告数(年間報告数と累積数)および HIV 抗体検査実施数の推移

[文献 8)より引用]

組換えウイルスが確認・報告されている。Los Alamos HIV database (<http://www.hiv.lanl.gov/content/index>) が認定した組換え流行株 (circulating recombinant form: CRF) の数は本原稿執筆時点で 48 種類にも上っており、その数は今後も増加していくと予想される。HIV-1 の遺伝子型には、世界的感染拡大を起こしている Group M 以外に Group O³⁾ と N⁴⁾ の 2 つの遺伝子型が知られていたが、昨年新たにカメルーン出身の女性より Group P が同定された⁵⁾。これらの異なる遺伝子型が今後どれだけ感染を拡大していくか定かではないが、スクリーニングや診断検査をすり抜ける可能性もあり、十分な注意が必要である。

AIDS のもう一つの原因ウイルスである HIV-2 は HIV-1 に比べると感染性、病原性ともに弱く感染者の 75% は生涯無症候で経過するとされている⁶⁾。感染は主に西アフリカに限局しているが、近年感染拡大の予兆を思わせる疫学的変化が報告されている。本邦では HIV-2 感染症例の報告はほとんどなかったが、東海地域において最近 AIDS を発症した HIV-2 感染症例が 4 例報告された。興味深いことに、このうちの 3 例は HIV-2 のグループ A とグループ B の組換え体であり CRF01_AB と名付けられた⁷⁾。HIV-2 の流行地域

ではないわが国において新型の組換え HIV-2 が 3 例も短期間に発見されたことは奇異なことであり、この組換え体がすでに世界各地に拡散していることが危惧される。今後この新型 HIV-2 の動向には注意が必要である。

日本の現状○

わが国においては 1984 年に最初の感染例が報告されてから、増加の一途をたどっており、厚生労働省エイズ動向委員会の最新の報告によれば、現在 16,879 人の HIV/AIDS 症例が報告されている。Fig. 1 に示すように 2007 年以降は毎年約 1,500 名の新規診断症例が報告されてきたが、2009 年になりはじめて前年より減少に転じている。しかしこの減少は 2009 年以内に全国で実施された HIV 検査数の減少と同期しており、検査数あたりの抗体陽性率は変化していないことから、HIV 検査実施数の減少によるものと推測される⁸⁾。HIV 検査数の減少の理由としては、当初新型インフルエンザによる匿名検査会等の中止が相次いだ事態があげられたが、その後も HIV 検査数の減少は続いており、その要因は複数あると推測される。いずれにせよ本邦において HIV-1 の感染拡大が一段落したと考えるのは早計であろう。