

MtCK の発現上昇である。低エネルギー状態の細胞において、MtCK が代償的な生理的発現上昇をきたすことにより、ストレスによって誘導されるアポトーシスから回避されていると考えられている。癌細胞の増殖性や抗アポトーシス作用にも、代償的に上昇している MtCK がその機序に関与していると報告されている。いずれのメカニズムが正しいとしても、MtCK は腎臓の近位尿細管細胞に豊富に発現していることや、TDF による腎尿細管細胞のミトコンドリア障害の報告が存在することから、MtCK の上昇がミトコンドリア障害と関連している可能性が考えられる。TDF による腎糸球体濾過量の低下や尿細管障害の頻度は決して高いものではないため、MtCK 活性の上昇と腎毒性との関連性を明らかにするには、症例数を増やすとともに長期間の観察が必要である。

本年度は、平成 21-22 年度に改良を行った測定系での残存プロウイルス量の測定の実施に加え、プロウイルスのシーケンスを行った。13 症例中 4 症例でナンセンス変異を認めた。特に 3 症例においては、いずれかの tryptophan 残基がストップコドンに完全に置き換わっている（つまり、W-to-*であり W-to-*/W ではないということ）ことが確認された。この 3 症例では、末梢血の主たる潜伏感染細胞において感染性を有するウイルス粒子が産生されないことを意味している。潜伏感染細胞がどのようなメカニズムで長期間維持されているかは、現在いくつかの諸説が考えられている。潜伏感染細胞の寿命が真に長いこと、潜伏感染細胞が細胞分裂を行っていること、そして抗 HIV 療法下においても検査では検出できないレベルで HIV の増殖が起こり新たな感染細胞が出現していることが考えられている。特に、3 つ目のメカニズムが近年、問題視されるようになってきている。しかし、本研究において、APOBEC-type G-to-A mutation によって‘死んだ’配列が残存プロウイルスの主たるシーケンスとなっている症例が存在していることから、3 つ目の機序が主として機能しているかどうかは疑問が残る。今後の解析症例数を増やすとともに、シーケンスも行い、量的および質的な解析から、臨床指標としての残存プロウイルスに注目していきたい。

結論

TDF の投与と血清 MtCK 活性の特徴を明らかとした。TDF による血清 MtCK 活性の上昇と関連性を示す因子は同定できず、今後の課題と考えられた。残存プロウイルスのシーケンスにより、13 症例中 4 症例に APOBEC-type G-to-A mutation によると考えられるナンセンス変異を認めた。臨床指標としての残存プロウイルスについては、量的な評価に加え、質的評価も必要であると考えられた。

健康危険情報

該当なし

知的財産権の出願・取得状況

該当なし

研究発表

1) 原著論文による発表

Watanabe D, Taniguchi T, Otani N, Tominari S, Nishida N, Uehira T, Shirasaka T. Immune reconstitution to parvovirus B19 and resolution of anemia in a patient treated with highly active antiretroviral therapy: A case report. *J Infect Chemother.* 2011;17(2):283-7

Watanabe D, Ibe S, Uehira T, Minami R, Sasakawa A, Yajima K, Yonemoto H, Bando H, Ogawa Y, Taniguchi T, Kasai D, Nishida Y, Yamamoto M, Kaneda T, Shirasaka T. Cellular HIV-1 DNA levels in patients receiving antiretroviral therapy strongly correlate with therapy initiation timing but not with therapy duration. *BMC Infect Dis.* 2011;11:146

Yoshino M, Yagura H, Kushida H, Yonemoto H, Bando H, Ogawa Y, Yajima K, Kasai D, Taniguchi T, Watanabe D, Nishida Y, Kuwahara T, Uehira T, Shirasaka T. Assessing recovery of renal function after tenofovir disoproxil fumarate discontinuation. *J Infect Chemother.* in press

Watanabe D, Koizumi Y, Yajima K, Uehira T,

Shirasaka T. Diagnosis and Treatment of AIDS-Related Primary Central Nervous Lymphoma. J Blood Disord Transfus. in press

Watanabe D, Yoshino M, Yagura H, Hirota K, Yonemoto H, Bando H, Yajima K, Koizumi Y, Otera H, Tominari S, Nishida Y, Kuwahara T, Uehira T, and Shirasaka T. Increase in Serum Mitochondrial Creatine Kinase Levels Induced by Tenofovir Administration, J Infect Chemother. in press

2) 口頭発表

渡邊大、蘆田美紗、岡本瑛里子、鈴木佐知子、廣田和之、米本仁史、坂東裕基、矢嶋敬史郎、小泉祐介、大寺博、富成伸次郎、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨、Population-based genotypic tropism test による HIV 感染血友病患者の HIV の指向性の検討。第 25 回近畿エイズ研究会学術集会、京都、2011 年 6 月

蘆田美紗、渡邊大、岡本瑛里子、鈴木佐知子、廣田和之、米本仁史、坂東裕基、矢嶋敬史郎、小泉祐介、大寺博、富成伸次郎、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨、大阪医療センターにおける HLA-B*51 逃避変異ウイルスを保有する HIV 感染者の動向。第 25 回近畿エイズ研究会学術集会、京都、2011 年 6 月

渡邊大、吉野宗宏、矢倉裕輝、廣田和之、米本仁史、坂東裕基、矢嶋敬史郎、小泉祐介、大寺博、富成伸次郎、西田恭治、栗原健、上平朝子、白阪琢磨、Tenofovir の投与による血中ミトコンドリア CK 活性の上昇に関する研究。第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2011 年 11 月

渡邊大、上平朝子、白阪琢磨、味澤篤、今村顕史、菅沼明彦、濱口元洋、横幕能行、南留美、高濱宗一郎、白野倫徳、後藤哲志、急性 HIV 感染症における他のウイルス感染症との関連性の検討。第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2011 年 12 月

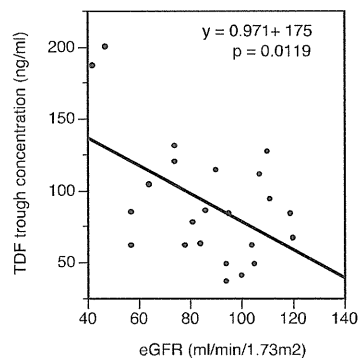


図 1 TDF の血中濃度トラフ値と eGFR の相関

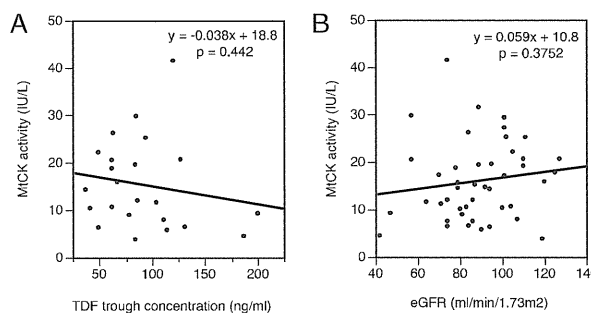


図 2 MtCK 活性値との相関

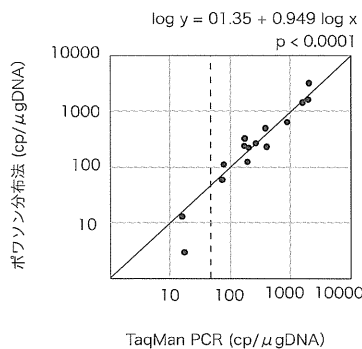


図 3 「TaqMan PCR 法とポワソン分布法との比較

3

治療終焉のためのプロウイルスDNA等臨床指標の開発に関する研究

研究分担者：岩谷 靖雅（国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター）

研究要旨

HIV 感染症における多剤併用化学療法の進歩によって感染者の予後は改善されつつある。しかし、未だ根治には至っておらず終生にわたって服薬を継続しなければならない。一方で、優れた治療薬の出現により治療薬開発のハードルが高まり、経済的な事由などからも民間による新規薬剤開発は失速している。今後、HIV 感染症における根治 (eradication) 療法の確立するまで、既存薬による適切な治療が求められている。そこで、長期化するHIV 感染症に対する多剤併用療法の投薬効果と病態変化の的確なモニタリングするためのプロウイルスDNA等の臨床指標を開発する基盤を構築することを目的とし、ケモカインレセプタートロピズムを判定するGenotype Assay構築に関する研究に取り組んだ。

HIV のケモカインレセプター(CR)トロピズムは、感染者の病態進行と深く関連している。さらに、CR 拮抗薬マラビロック (MVC) の治療導入時には、その有効性を予測するために感染者がもつウイルスの CR トロピズムの判定は必要不可欠な状態になっている。最近、その判定方法として、*env* 遺伝子の V3 近傍領域の配列情報からトロピズムを判定するデータベースを利用した、Geno2pheno[coreceptor] (URL: <http://coreceptor.bioinf.mpi-inf.mpg.de/index.php>) が用いられている。その判定には臨床検体として、血漿中ウイルス RNA が用いられている。そこで、本研究では、トロピズム判定におけるプロウイルスDNA の有用性を検討した。さらに、サブタイプBの臨床検体について、CCR5 指向性 *env* は CCR3 に対しても指向性をもつタイプがあるという我々の知見を基に、MVC のCCR3 指向性ウイルスに対する抑制効果を検討した。

研究目的

HIV 感染症における多剤併用化学療法の進歩によって感染者の予後は改善されつつある。しかし、未だ根治には至っておらず終生にわたって服薬を継続しなければならない。長期化する HIV 感染症に対する多剤併用療法の投薬効果と病態変化の的確なモニタリングのためのプロウイルス DNA 等の臨床指標を開発する基礎的基盤を構築することを目的とし、プロウイルス DNA を用いたケモカインレセプター (CR) の指向性判定の有用性について検討した。

HIV の CR トロピズムは、感染者の病態進行と深く関連している。さらに、CR 拮抗薬マラビロック (MVC) の治療導入時には、その有効性を予測するために感染者がもつウイルスの CR トロピズムの判定は必要不可欠な状態になっている。最近、その判定方法として、*env* 遺伝子の V3 近傍領域の配列情報からトロピズムを判定するデータベース Geno2pheno[coreceptor] (URL: <http://coreceptor.bioinf.mpi-inf.mpg.de/index.php>) が用いられている。その判定には、臨床検体として、血漿中ウイ

ルス RNA あるいはプロウイルス DNA から *env* の遺伝子情報を解析することが可能であるが、両者における遺伝子情報の差異についてその詳細が明らかになっていない。感染から時間が経過することにより、感染者における末梢リンパ球中のプロウイルス DNA 由来の遺伝子配列は多様性を増すと考えられている (Nature Med 1, 1284- (1995), Nature 387, 183-(1997))。そのため、経年化により蓄積したプロウイルス DNA (archived viral DNA として) の情報から、X4 指向性 *env* をもつ HIV の存在の可能性を判定する主旨では、プロウイルス DNA を用いた CR トロピズム判定は有用であることが想定できる。一方、血中ウイルスが検出限界以下の治療患者由来の検体における血漿中ウイルス RNA の抽出・分離には技術的な限界があり、このようなケースではプロウイルス DNA 由来のトロピズム判定は有用であると予想される。しかし、血漿中 HIV の集団とプロウイルス DNA の集団では、各々の場におけるウイルスの動態や遺伝情報は異なっていることが報告されている。そこで、我々は、血漿中ウイルス RNA あるい

はプロウイルス DNA 間における *env* の遺伝子情報およびトロピズムの比較を行い、指向性検査におけるプロウイルス DNA の有用性を検証してみた。

研究方法

(1) 血漿あるいは末梢血リンパ球からの遺伝子抽出と HIV-1 *env* 遺伝子のクローニング

2010 年から 2011 年までに当院および協力機関から HIV-1 薬剤耐性検査または指向性検査を依頼された 602 検体（治療患者も含む）を対象とした。血漿（200 μl）あるいはリンパ球から、MagNA Pure Compact (Roche) により Total RNA あるいは proviral DNA を抽出した。抽出した核酸より One-step RT-PCR（あるいは PCR）法により cDNA に変換し、Nested-PCR により *gag*（523 bps）あるいは *env*（753 bps）cDNA を増幅した。指向性の判定は Geno2Pheno プログラムを用い、False Positive Rate (FPR) は 5% に設定して比較した。*gag* および *env* 遺伝子配列より HIV-1 のサブタイプの判定も行った。プライマーセットおよび判定基準は、Dr. Richard Harrigan らによって推奨されている手法を用いた (J. Vis. Exp. 46.1-(2010)、Lancet Infectious Diseases 11.394-(2011))。 (図 1)

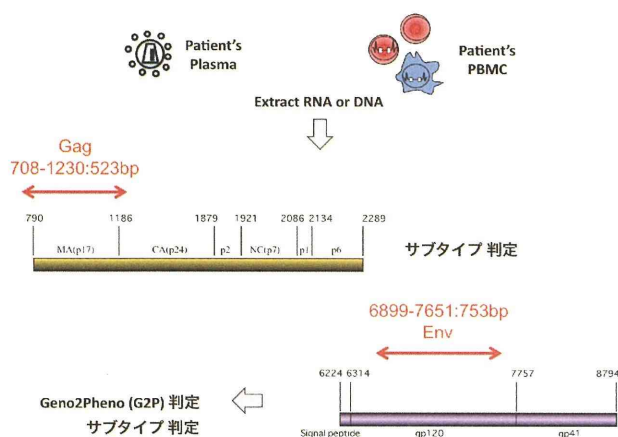


図 1 血漿中／プロウイルスからの *gag* および *env* cDNA の増幅と塩基配列の決定

(2) MVC の CCR3 指向性 HIV-1 に対する抑制効果に関する研究方法

CCR5 & CCR3 指向性 HIV-1 JRFL あるいは CXCR4 指向性 HIV-1 HXB2 Env 発現プラスミドを HEK 293T 細胞に、pNLuc Env(-) プラスミドと共導入し、培養上清 (Pseudo-Typed ウイルス) を作製した。内在性

CR を発現していない NP-2 細胞に様々な CR を安定発現する細胞（群馬大学、星野先生と清水先生より供与）に、Pseudo-typed ウイルスを感染させ、感染後 48 時間後に、感染細胞内の Luciferase 活性を測定した。予め、感染 1 時間前から NP-2 細胞に様々な濃度の MVC を添加し、前処理した。得られた Luciferase 活性の値を相対的に比較することにより、MVC による感染阻害効果を評価した。

(倫理面への配慮)

ウイルス遺伝子配列解析に関して

HIV-1 のウイルス疫学調査では全て検体が匿名化されるため、万が一の情報漏洩の事態においても個人情報流出は起こりえない。また、調査にあたっては疫学研究に関する倫理指針(平成 19 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号)で定めた倫理規定等を、臨床研究に関する倫理指針(平成 20 年厚生労働省告示第 415 号)で定めた倫理規定等を遵守する。疫学的研究を実施する研究施設、国立病院機構名古屋医療センターにおける倫理委員会の承認は既に得ている。

研究結果

(1) 血漿あるいは末梢血リンパ球からの遺伝子抽出と HIV-1 *env* 遺伝子の CR トロピズム判定

580 検体の血漿あるいは血球より核酸を抽出し、遺伝子の増幅と配列の決定ができたサンプルは RNA 由来が約 89%、DNA 由来が約 74%の成功率であった (RNA 由来 *gag* および *env* 領域は共に 514 検体、DNA 由来および *gag* および *env* 領域はそれぞれ、430 および 435 検体であった) (表 1)。

	RNA		DNA	
	GAG	ENV	GAG	ENV
PCR TRY	580	580	580	580
N.T.	22	22	21	21
	602	602	601	601
PCR(+)	524	516	435	435
PCR(-)	56	64	145	145
PCR(+)%	90.3	89.0	75.0	75.0
SEQ OK	514	514	430	435
SEQ NG	10	2	5	0
SEQ OK%	98.1	99.6	98.9	100.0

表 1 解析した検体数と CR トロピズム判定の成功率

今回用いたプライマーセットを用いた場合、プロウイルス DNA からの塩基配列決定までの成功率が若干低く、技術的に検出 (判定) がより困難である傾向にある。得られた配列から HIV-1 のサブタイプを調べた結果を(表 2)に示す。サブタイプ B と AE がそれぞれ約 83% と 12% で、全体の約 95% を占める。

	RNA		DNA	
	GAG	ENV	GAG	ENV
B	83.3	83.7	83.3	82.3
AE	11.7	11.3	12.1	12.6
A	2.7	1.8	2.6	1.8
C	1.2	1.2	0.7	0.9
D	0.6	0.2	0.2	0.2
F	0.4	0.4	0.7	0.7
G	0.2	1.6	0.5	1.4
	100.0	100.0	100.0	100.0

表 2 解析した HIV-1 検体のサブタイプ

CR トロピズム判定の結果について、False Positive Rate (FPR) を 5% として解析した結果のうち (サブタイプ B のみ) を(表 3)に示す。血漿 RNA 由来のサンプルから判定した場合には 514 検体中 70 (13.6%) が X4 指向性を示した。一方、プロウイルス DNA 由来からでは 434 検体中 7 (1.7%) が X4 指向性を示した。RNA と DNA ともに判定可能であった検体は 384 検体であった。このうち、両者とも X4 指向性として判定されたものが、10.9% (42 検体)であった。DNA のみ、あるいは RNA のみで X4 であったもの (DNA と RNA 由来において判定が不一致であったもの)は、各々、22 と 10 検体であった。以上のことから、プロウイルス DNA 由来の遺伝子情報の方が、微量ながらも、より高頻度で X4 指向性の env を検出する傾向がある。

G2P 判定による Tropism 判定結果 (サブタイプ B のみ)

	tropism				
	RNA から判定	DNA から判定	RNA を優先	DNA を優先	両者から判定
R5	444	357	481	469	310
X4	70	77	83	95	42
R5 (R) / X4(D)	-	-	-	-	22
X4 (R) / R5(D)	-	-	-	-	10
合計	514	434	564	564	384

FALSE POSITIVE RATE 5%

表 3 血漿ウイルス RNA あるいはリンパ球プロウイルス DNA を用いた CR トロピズム判定の結果 (サブタイプ B のみ)

ロピズム判定結果と、血中ウイルス量あるいは CD4 陽性細胞数 (情報が入手できたもののみ解析) との相関性について調べてみた。まず、血中ウイルス量との相関性 (図 2 左) について、RNA あるいは DNA 由来、また R5 あるいは X4 指向性に関わらず、血中ウイルス量の間値には大きな優位差が認められなかった。しかし、RNA 由来の検体において、血中ウイルス量が低い傾向がある。当然の結果と考察されるが、血中ウイルス量が低い場合には血漿中ウイルス RNA から CR トロピズムの判定は困難にある傾向があると考察できる。さらに、CD4 細胞との相関性についての結果を図 2 右の分散図に示す。プロウイルス DNA より判定ができなかった検体に関しては、CD4 細胞数が低い傾向があり、CD4 細胞由来の Total DNA の収率とも関与し、技術的な問題である可能性が考えられる。一方、X4 指向性と判定された検体 (RNA と DNA ともに)は、CD4 細胞数の中間値が低い傾向にある。これらのことは、病態進行とともに CD4 細胞数の減少を伴い (あるいは経年化による)、X4 指向性ウイルスの出現頻度が増すとい考え方を支持している。

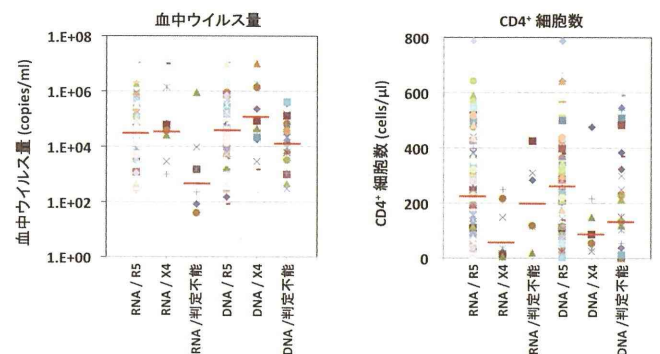


図 2 血漿ウイルス RNA あるいはリンパ球プロウイルス DNA を用いた CR トロピズム判定と、血中ウイルス量/CD4 陽性細胞数の相関性を比較した

上述の CR トロピズムの結果は、サブタイプ B についての検体である。サブタイプ AE の検体に注目すると、57 の検体中 36 検体が X4 指向性 (FPR 5%) であると判定された。AE では、63% の検体が X4 指向性であるという驚くべき結果である。サブタイプ B の 13.6-17.7% に比較すると高い傾向にある。

次に、HIV-1 サブタイプ B の検体に関して、CR ト

(2) MVC の CCR3 指向性 HIV-1 に対する抑制効果

昨年度の研究において、サブタイプ B の臨床検体のうち、CCR5 指向性 Env の多く (29 クローン中 24) が CCR3 にも指向性を示すことは明らかになった。そこで、MVC の CCR3 依存的なウイルス感染の抑制効果について解析した。(図 3) に示すように、X4 指向性である IIIB (HXB2) では、MVC の濃度に関係なく CXCR4 を発現した細胞に対して同等の感染価を示した (黒)。一方、CCR5 を発現した細胞に、R5 指向性 Env (HIV-1 JRFL 由来) をもつウイルスを感染した場合、MVC の容量依存的に感染価が低下し、強力な抑制効果を示した ($IC_{50} = 9.6 \text{ nM}$) (赤)。しかし、興味深いことに、CCR3 にも指向性をもつ JRFL Env をもつウイルスを CCR3 を発現する細胞に感染させた場合、MVC の濃度に関係なく感染価は保たれていた (青)。以上のことから、MVC は CCR3 依存的な HIV-1 の感染に対して有意な効果がないことが明らかになった。

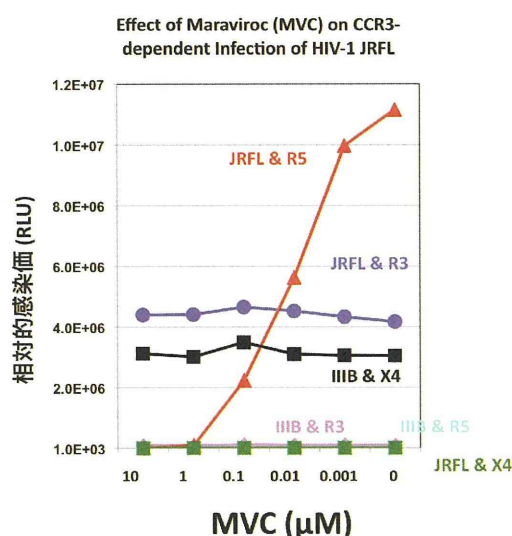


図3 MVC は HIV-1 JRFL の CCR3 依存的な感染を抑制しない

考察

CR 指向性検査において X4 指向性ウイルスの検出 (安全性を考慮し X4 指向性ウイルスの存在を論ずる) という観点からは、臨床検体としてリンパ球プロウイルス DNA は有用であり、血漿ウイルス (RNA) に置き換えることが可能であると考えられる。特に、血中ウイルス量が低い患者における (例えば、治療などによる) ケースにおいては、プロウイルス DNA を用いた指向性検査は有効であることが考えられる。しかし、プロウイルス DNA を用いて指向性検査が判

定困難なケースでは CD4 細胞数が低い検体が多い傾向がある結果から、CD4 細胞数が低い患者検体の場合には血漿中ウイルス RNA からの判定も並行して行った方が良いかもしれない。

本研究の検体においてサブタイプ AE における X4 指向性の検体の割合が 63% と高かった。これは、Geno2Pheno の判定ソフトがサブタイプ B を中心とした Env の情報を基に構築されたものであるため、Geno2Pheno によるサブタイプ AE に対する判定の信頼性が欠如している可能性が考えられる。あるいは、サブタイプ AE には、真に、X4 指向性のものが多い傾向がある可能性も否定できない。これらの可能性を明らかにするために、今後、これらの検体の env 遺伝子を用いて実際の表現系を解析する必要がある。HIV-1 サブタイプ B においては、R5 指向性の Env は R3 に対しても指向性を示すケースが多く、MVC は R3 依存的なウイルス感染には効果を示さないことが明らかになった。今後、MVC 投与により R3 指向性 Env がどのように変動するのかについても詳細な解析をしていきたいと考えている。さらに、解析検体数を増やし、R3 と R5 の両指向性を決定する Env のアミノ酸配列 (領域) を特定する必要がある。さらに、HIV-1 サブタイプ B が、R3 指向性をもつ臨床的意義が全く分かっていないため、病歴とも照らし合わせて、Env の CR トロピズムを解析することが重要であると考えられる。

結論

HIV のケモカインレセプター (CR) トロピズムは、感染者の病態進行と深く関連している。さらに、CR 拮抗薬マラビロク (MVC) の治療導入時には、その有効性を予測するために感染者がもつウイルスの CR 指向性検査は必要不可欠な状態になっている。その判定には臨床検体として、血漿中ウイルス RNA あるいは血球中プロウイルス DNA が用いることが可能であると考えられている。我々は、トロピズム判定におけるプロウイルス DNA の有用性を検討した。その結果、臨床検体としてリンパ球プロウイルス DNA は有用であり、血漿ウイルス (RNA) に置き換えることが可能であることが明らかになった。一方、サブタイプ AE における Geno2Pheno を用いた指向性検査では解決しなければならない課題が浮き彫りと

なった。

さらに、サブタイプ B の臨床検体について、R5 指向性 *env* は R3 に対しても指向性をもつタイプがあるという前年度の知見基に、MVC の R3 指向性ウイルスに対する抑制効果を検討してみた。その結果、MVC は CCR3 依存的な HIV-1 の感染に対して有意な効果がないことが明らかになった。今後、MVC 投与により R3 指向性 Env がどのように変動するのかについても詳細な解析をしていきたいと考えている。

健康危険情報

該当なし

知的財産権の出願・取得状況

該当なし

研究発表

1) 原著論文による発表

Li J, Hakata Y, Takeda E, Liu Q, Iwatani Y, Kozak, CA., and Miyazawa M. Two genetic determinants acquired late in Mus evolution regulate the inclusion of exon5, which alters mouse APOBEC3 translation efficiency. PLoS Pathogens, in production, 2011

Kitamura S, Ode H, and Iwatani Y. Structural features of antiviral APOBEC3 proteins are linked to their functional activities. Frontiers in Microbiology 2:258, 2011

Shibata J, Sugiura W, Ode H, Iwatani Y, Sato H, Tsang H, Matsuda M, Hasegawa N, Ren F, and Tanaka H. Within-host co-evolution of Gag P453L and protease D30N/N88D demonstrates virological advantage in a highly protease inhibitor-exposed HIV-1 case. Antiviral Research 90:33-41, 2011

Fujisaki S, Yokomaku Y, Shiino T, Koibuchi T, Hattori J, Ibe S, Iwatani Y, Iwamoto A, Shirasaka T, Hamaguchi M, and Sugiura W. Outbreak of infections by hepatitis B virus genotype A and transmission of genetic drug

resistance in patients coinfecting with HIV-1 in Japan. Journal of Clinical Microbiology 49:1017-1024, 2011

徳永 研三、足立 昭夫、高折 晃史、中山 英美、岩部 幸枝、岩谷 靖雅、HIV-1 感染阻害因子。日本エイズ学会誌 13:56-62, 2011

岩谷 靖雅、宿主防御因子 APOBEC3 ファミリーと抗レトロウイルス機序。ウイルス 61:61-72, 2011

2) 口頭発表

国内発表

岩谷靖雅、北村紳悟、前島雅美、伊部史朗、横幕能行、杉浦互、HIV-1 NC は逆転写開始反応を促進する。第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2011 年 11 月

北村紳悟、中島雅晶、大出裕高、前島雅美、伊部史朗、横幕能行、渡邊信久、鈴木淳巨、杉浦互、岩谷靖雅、HIV-1 Vif 感受性に関する APOBEC3C/F のアミノ酸残基の同定。第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2011 年 11 月

伊部史朗、近藤真規子、今村淳治、岩谷靖雅、横幕能行、杉浦互、ウェスタンブロット法により HIV-1/HIV-2 重感染が疑われた症例の精査解析。第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2011 年 11 月

今村淳治、横幕能行、服部純子、岩谷靖雅、杉浦互、薬剤耐性変異を認めた新規未治療 HIV/AIDS 症例の治療と予後の検討。第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2011 年 11 月

横幕能行、鬼頭優美子、今村淳治、大出裕高、服部純子、伊部史朗、岩谷靖雅、杉浦互、HIV プロテアーゼ表現型検査法である VLP ELISA 法の実臨床への応用。第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2011 年 11 月

北村紳悟、中島雅晶、大出裕高、前島雅美、伊

部史朗、横幕能行、渡邊信久、鈴木淳巨、杉浦互、岩谷靖雅、Structure-Guided Mutagenesis を用いた APOBEC3C/F の HIV-1 Vif 感受性に関するアミノ酸残基の同定。第 34 回日本エイズ学会・年会、横浜、2011 年 12 月

Microbiological Societies 2011 Congress, Sapporo, Sep. 2011

松岡 和弘、正岡 崇志、田邊 史子、森下 了、澤崎 達也、岩谷 靖雅、杉浦 互、Development of in vitro enzymatic method for assessing susceptibility to HIV-1 reverse transcriptase inhibitors using a wheat-germ cell-free translation system。第 34 回日本エイズ学会・年会、横浜、2011 年 12 月

Iwatani Y, Kitamura S, Nakashima M, Ode H, Saito A, Ibe S, Yokomaku Y, Sugiura W: HIV-1 NC Facilitates Formation of Efficient Initiation Complex for Reverse Transcription, International Union of Microbiological Societies 2011 Congress, Sapporo, Sep. 2011

Kitamura S, Nakashima M, Ode H, Saito A, Yoshii H, Yokomaku Y, Sugiura W, Iwatani Y: Identification of Critical Residues in APOBEC3C/F for HIV-1 Vif-mediated degradation, International Union of Microbiological Societies 2011 Congress, Sapporo, Sep. 2011

Hattori J, Shigemi U, Hosaka M, Okazaki R, Iwatani Y, Yokomaku Y, Sugiura W: Characteristics of drug-resistant HIV-1 transmission, Analysis of drug resistance in recently and not-recently infected treatment naïve patients in Japan, International Union of Microbiological Societies 2011 Congress, Sapporo, Sep. 2011

Ibe S, Masaoka T, Yokomaku Y, Iwatani Y, Sugiura W: Identification of novel drug-resistance mutations selected during abacavir+ Lamivudine+Lopinavir/R therapy in HIV-2 CRF01_AB infection, International Union of

4

抗HIV療法の実施状況と副作用調査に関する研究

研究分担者：栞原 健（国立病院機構南京都病院 薬剤科）

研究協力者：畝井 浩子（広島大学病院 薬剤部）

久保 鈴子（財団法人薬剤師研修センター）

小島 賢一（荻窪病院 血液科）

佐藤 麻希（国立病院機構仙台医療センター 薬剤科）

高橋 昌明（国立病院機構名古屋医療センター 薬剤科）

日笠 聡（兵庫医科大学病院 血液内科）

松田 勉（山形大学大学院医学系研究科 医薬品医療機器評価学講座）

吉野 宗宏（国立病院機構大阪医療センター 薬剤科）

脇屋 義文（愛知学院大学薬学部 医療薬学科）

研究要旨

拠点病院における抗 HIV 薬の組み合わせと、薬剤採用状況並びに院外処方箋発行状況を調査し、より充実した抗 HIV 療法への支援を目的にアンケート調査を実施した。方法は以下の通り。全国の拠点病院に対し 2011 年 6 月アンケート調査用紙を配布。抗 HIV 薬の採用、在庫、廃棄等について調査を行った。また、2011 年 5 月 1 日～ 5 月 31 日までの期間に受診した患者の抗 HIV 薬の組み合わせについても調査を実施した。今年度は特に、東日本大震災の影響について調査を行った。アンケート用紙の配布は 380 施設で回収は 240 施設、回収率は 63.2%であった。また、過去 8 年間の調査結果と比較検討を行った。薬剤部での採用率が増加した薬剤は見られなかったことから、新薬の採用はある程度の施設に行き渡ったものと思われた。昨年同様、AZT・3TC・d4T・EFV・NFV は削除される傾向にあった。調査全施設の在庫金額と 1 施設あたりの在庫リスクは、過去 2 年と同様の傾向が認められた。1 患者あたりの在庫リスクは過去 2 年に比べ半減したが、調査対象患者数が約 50%増加したことが要因と考えられた。在庫金額の増大が病院経営に及ぼす影響は、大きいものと考えられた。東日本大震災の影響については、東北地区の 1 病院から供給遅延が報告されたが、長期処方自粛の他、供給に関する大きな問題は見られなかった。抗 HIV 薬の組み合わせは、TVD を中心に EFV、RAL、ATV、DRV が処方されていた。特に RAL、DRV を含む処方の増加が顕著であった。各施設の処方傾向は受診患者数の大小にかかわらず、ほぼ同様の傾向が認められた。また、抗 HIV 薬の院外処方箋の発行率は約 20%から 25%に増加した。増加のペースが速まってきていることから、今後益々、院外処方へのシフトが加速するものと思われた。院外薬局との連携構築は不可欠であり、さらなる情報発信が必要と思われた。新規処方に関してバックボーンでは、TDF+FTC (TVD) への集中が認められた。キードラッグでは、RAL と DRV の増加が著明であった。TVD の処方例が増加していることから、腎機能障害や骨代謝異常など、TDF の副作用モニタリングの重要性が増していると考えられた。RAL と DRV+RTV の処方頻度はさらに増加するものと思われた。調査の結果、変更後に処方される薬剤は、ある程度限定されていることが明らかとなった。服薬指導を行う初学者においては RAL、DRV、RTV、TVD、EZC を優先して学ぶことが重要であると思われた。

研究目的

本研究は、国内で実施されている抗 HIV 療法の組み合わせと薬剤供給等の現状調査を実施し、患者に必要なかつ的確な薬剤情報提供のあり方と、より効果

的な服薬支援について検討することを目的とする。

研究方法

2011 年 5 月 1 日～5 月 31 日までの期間に受診し投

薬が行われた抗 HIV 薬の組み合わせと、採用・在庫状況、並びに院外処方箋の発行状況について、全国の拠点病院 380 施設にアンケート調査用紙を郵送し調査を行った。また、2010 年 4 月 1 日～2011 年 3 月 31 日の間に新規に HAART が開始された 1034 例の抗 HIV 薬の組合せと、同期間に処方変更された 666 例について、変更前と 2011 年 3 月 31 日現在の組合せについて解析を行った。

(倫理面への配慮)

調査では、患者基礎情報を一切排除し、抗 HIV 薬の組み合わせ、在庫量のみを調査対象とした。また、個人・施設が特定できるような情報は省いた。

研究結果

アンケート用紙の回収は 240 施設で回収率は 63.2%であった。各施設における抗 HIV 薬の薬剤部での採用率を薬剤別に検討し、過去の調査と比較した。

各施設における抗 HIV 薬の薬剤部での採用率を薬剤別に検討し、過去の調査と比較した。病院で採用された薬剤は、使用患者が 1 人でもある場合や、継続的に使用する可能性のある薬剤は削除されないと考えられる。これまで増加傾向にあった TVD, EZC, LPV/r, RAL, DRV の採用率は横ばい、採用率が増加した薬剤は見られなかった。10 例以上処方している施設は全体の約 30%であった (図 1)。

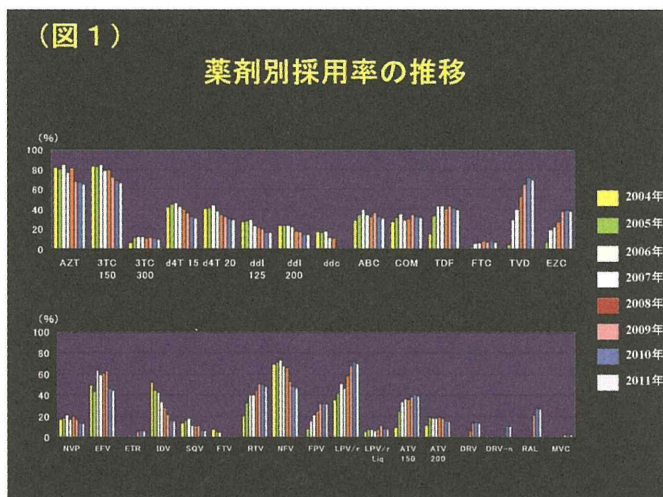
に減少した (図 2)。



今年度は、東日本大震災の影響について特別に調査を実施した。東北地区の 1 病院から供給遅延が報告されたが、長期処方自粛の他、供給に関する大きな問題は見られなかった。主な意見を以下に記載する。

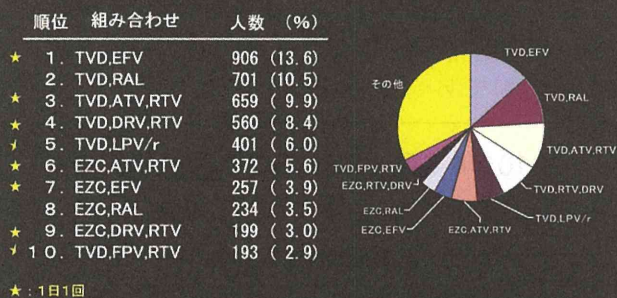
- ・卸の配送センター被災による供給遅延があった。
- ・震災後 3 日間は正確な医薬品供給情報が乏しかったため、処方日数の短縮を行った。
- ・抗 HIV 薬を含め、外来患者への長期処方の日数の短縮が行われた。
- ・震災により薬剤全般にわたって供給が滞ったため、外来患者の処方日数の制限を行わざるを得なかった。
- ・長期処方にしていただいていた患者さんも、しばらく 30 日処方の方で協力してもらった。
- ・卸業者でも通常は多く在庫しているものではないため、震災時は入荷が遅れ気味だったが、それによる患者さんへの不足などは無かった。
- ・災害派遣時に仮設診療所に患者さんが来院。薬剤がなかったためブロック拠点病院に連絡し受診して頂いた。
- ・60 日から 30 日処方へ処方日数を減らし、集中を避けるよう配慮がなされました。
- ・ストックを使い切らないよう、1 ヶ月処方を実施した。
- ・今回の震災では、当院において影響はありませんでした。しかし、備蓄量は特別多めにあるわけではないため、流通が止まった場合、工場が閉鎖となった場合には、対応できなくなってしまいます。抗 HIV 薬の組み合わせについて集計結果を示す (図 3)。

(図 1) 薬剤別採用率の推移



各施設の在庫調査結果から、在庫金額等を算出した。調査全施設の在庫金額の総計は約 4 億 5 千万円、1 施設あたりの在庫リスクは約 200 万円と、過去 2 年と同様の傾向が認められた。1 患者あたりの在庫リスクは過去 2 年間 12 万円であったものが約 7 万円

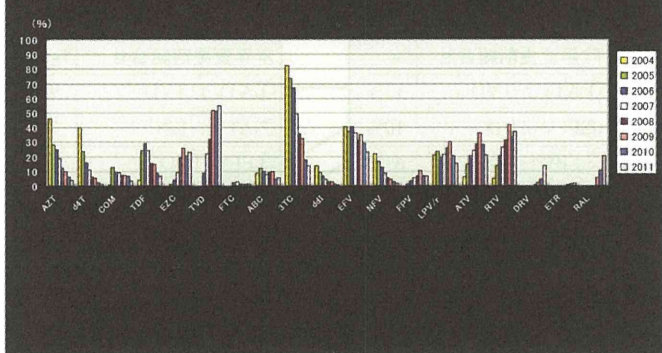
(図3) 使用動向調査の結果 (n = 6,653)



総症例数は 6653 例。一位は TVD,EFV、二位は TVD, RAL、三位は TVD, ATV, RTV、四位は TVD, DRV, RTV、五位は TVD, LPV/r、と TVD をバックボーンとした組み合わせが全体の約 50% を占めた。

各組み合わせについて、主な薬剤別に集計した(図4)。

(図4) 薬剤別処方頻度の比較

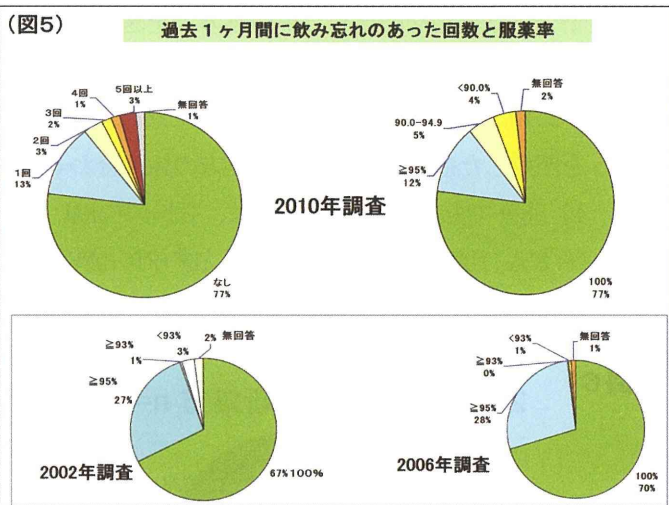


バックボーンでは TVD がよく処方されていた。キードラッグでは DRV, RAL の増加傾向が顕著であった。各施設から回答された症例数別に施設を分類し、組み合わせの上位を比較した。各施設の処方傾向は受診患者数の多い、少ないにかかわらず、TVD をバックボーンとした組み合わせを中心として、ほぼ同様の傾向が認められた(表1)。

(表1) 施設回答例数別 組み合わせ上位比較 (2010年~2011年)

2010年				2011年							
10例未満	n	%	10~30例未満	n	%	30~50例未満	n	%	50例以上	n	%
TVD,EFV	76	20.7%	TVD,EFV	100	14.0%	TVD,ATV,RTV	42	14.9%	TVD,EFV	332	16.0%
TVD,ATV,RTV	32	8.7%	TVD,ATV,RTV	98	13.5%	TVD,EFV	35	12.5%	TVD,ATV,RTV	323	15.5%
TVD,LPV/r	24	6.5%	TVD,LPV/r	51	7.2%	TVD,LPV/r	31	11.0%	TVD,LPV/r	172	8.3%
AZT,3TC,EFV	22	6.0%	EZC,EFV	27	3.8%	TVD,RAL	13	4.6%	EZC,ATV,RTV	148	7.1%
COM,EFV	14	3.8%	EZC,ATV,RTV	26	3.6%	TVD,RTV,DRV	13	4.6%	TVD,RAL	109	5.2%
4MT,3TC,NFV	12	3.3%	TVD,RAL	26	3.6%	EZC,ATV,RTV	12	4.3%	EZC,EFV	100	4.8%
TDF,3TC,EFV	12	3.3%	TVD,FPV,RTV	24	3.4%	EZC,EFV	12	4.3%	EZC,ATV	74	3.6%
COM,LPV/r	10	2.7%	COM,LPV/r	23	3.2%	AZT,3TC,EFV	10	3.6%	TDF,3TC,ATV,RTV	71	3.4%
EZC,EFV	10	2.7%	AZT,3TC,LPV/r	21	2.9%	COM,EFV	9	3.2%	TVD,FPV,RTV	67	3.2%
AZT,3TC,NFV	9	2.5%	EZC,LPV/r	21	2.9%	TVD,FPV,RTV	9	3.2%	EZC,LPV/r	52	2.5%
その他	146	37.4%	その他	288	41.8%	その他	95	33.8%	その他	633	30.4%
合計	367		合計	713		合計	281		合計	2081	

抗 HIV 薬を含む院外処方箋発行状況について調査したところ、今年は昨年の 20% から 25% に大きく増加を認めた(図5)。

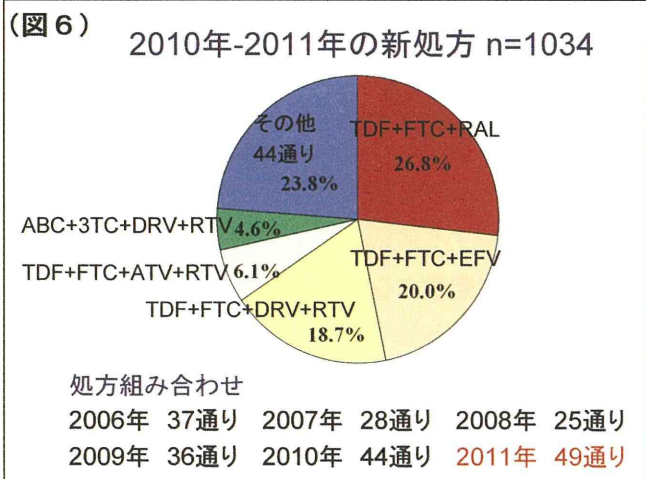


発行に関する主な意見ではプライバシー、在庫の問題を指摘する意見が最も多かった。その他の意見を以下に記載する。

- 新しい薬剤を投与しやすいため、院内処方にする必要性を認めない。
- 医師の希望もあり院外処方箋を出す予定はありません。
- 院外処方のメリットが少ない。更生医療の指定薬局が1つしか選択できない。受け入れ薬局に損害のないよう、デッドストックになりうる薬品は院内で調剤しているため、未だに在庫管理をしなければならない薬が多い。
- 患者 10~50 人規模の病院が最も難しいのではないのでしょうか。「幅広く」も「一軒ねらい」もできません。
- 患者個人情報の担保、抗 HIV 薬在庫量増大による流通量の低下。

- ・患者プライバシーの保護、薬局側の適正在庫管理（事前応需確認の必要性和期限切れの問題）
- ・抗 HIV 薬は通常調剤薬局で在庫していないので、連絡調整が必要なこと。
- ・自立支援の患者の手続きが難しい点
- ・新規に院外処方箋を発行した場合、更生医療の関係で医療証の交付までの間、保険請求できず、一時的に薬局若しくは患者の費用負担を強いることになる。また、登録薬局以外での投薬を受けられず、薬局の変更が制度上困難。
- ・新規薬剤の開始時、院外薬局に在庫がない可能性がある。
- ・全ての保険薬局が抗 HIV 処方箋の調剤（在庫管理を含む）、服薬指導等医師に信頼されうる対応等が十分とは言えないため、院外処方箋を医師が発行しにくい、若しくは発行してくれない。

2010 年 4 月～2011 年 3 月の間に新規に HAART を開始した症例は 1034 例で、処方の組み合わせは 49 通りであった。主な内訳は、TDF+FTC+RAL が 26.8%、TDF+FTC+EFV が 20.0%、TDF+FTC+DRV+RTV が 18.7%であった（図 6）。

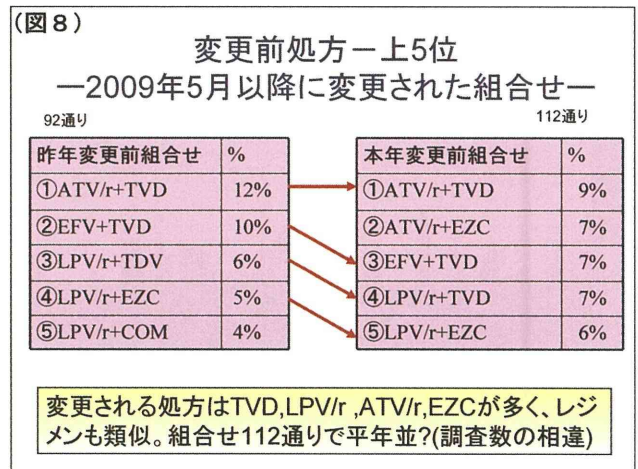


バックボーンとして用いられる NRTI は TDF+FTC (TVD) が 80.3%、ABC+3TC (EZC) が 16.1%であり、TDF+FTC (TVD) の使用率が増加した。キードラッグとして用いられる NNRTI/PI/INSTI は RAL が 31.7%、EFV が 24.2%、DRV+RTV が 23.5% の使用頻度であった。RAL と DRV+RTV の処方率が急増した。また、処方変更のあった症例は 240 施設、666 例であった。変更によって、1 日の服薬錠数は平均 6.1 錠から 3.9 錠に減少していた。薬剤種は変化がなかった症例が最も多く 334 例で、1 種減少した症例が 203 例、1 種増

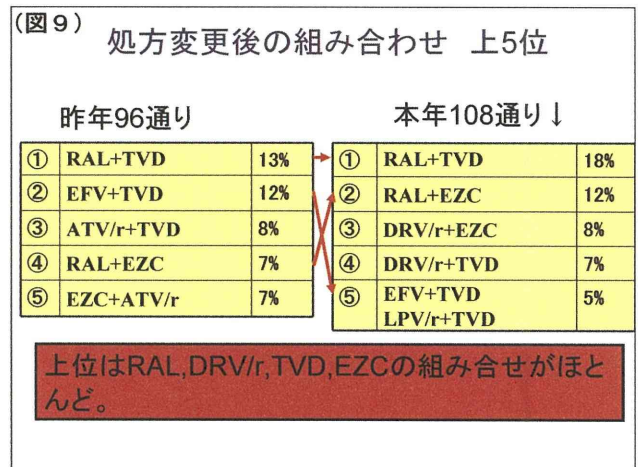
加した症例が 112 例であった。変更薬剤種数は、全剤変更が 119 例 (17.9%)、1 剤変更が 247 例 (37.1%)、2 剤変更が 251 例 (37.7%)、3 剤以上変更が 28 例 (0.4%)、薬剤追加のみが 12 例 (1.8%)、薬剤削減のみが 9 例 (1.3%) であった（図 7）。



処方変更前の処方では TVD+ATV/r (9%) が最も多く、次いで EZC+ATV/r (7%)、TVD+EFV (7%)、TVD+LPV/r (7%)、EZC+LPV/r (6%) であった（図 8）。

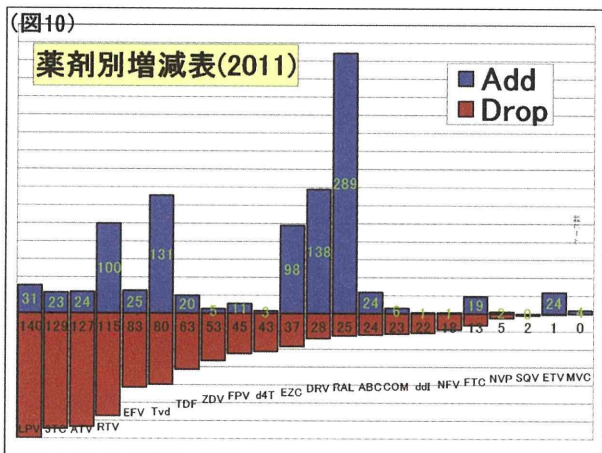


また変更後の処方では RAL+TVD (18%) が最も多く、次いで RAL+EZC (12%)、DRV/r+EZC (8%)、DRV/r+TVD (7%)、EFV+TVD, LPV/r+TVD (5%) であった（図 9）。

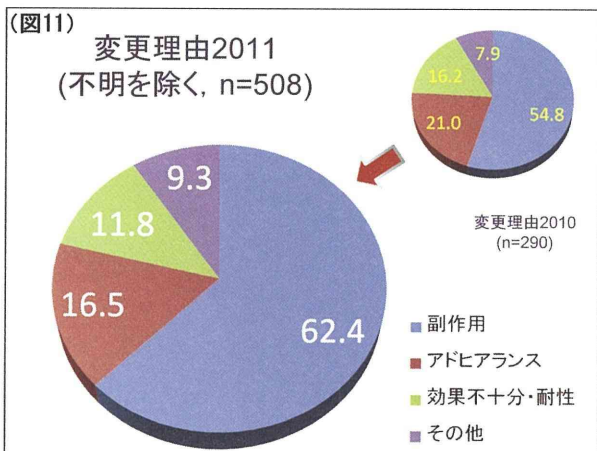


薬剤毎に見ると、LPV, 3TC, ATV, RTV が変更により

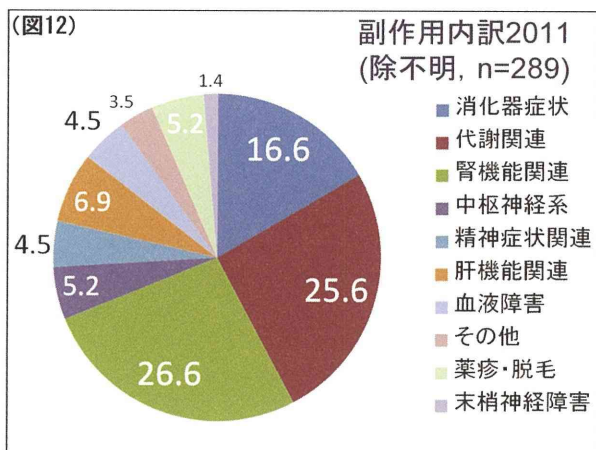
多く削減され、RAL, DRV, TVD が多く追加されていた (図 10)。



変更理由の調査では、副作用による変更が 62.4%、アドヒアランス改善 16.5%、効果不十分 11.8 の順であった (図 11)。



変更理由では腎機能関連が 26.6%、代謝関連が 25.6%、消化器症状が 16.6%の順に多かった (図 12)。



考察

薬剤部で採用率が増加した薬剤は見られなかったことから、新薬の採用はある程度の施設に、行き渡ったものと思われた。昨年同様、AZT・3TC・d4T・EFV・

NFV は削除される傾向が認められ、新薬へのスイッチが行われていることが伺われた。調査全施設の在庫金額と1施設あたりの在庫リスクは、過去2年と同様の傾向が認められた。1患者あたりの在庫リスクは過去2年に比べ半減したが、調査対象患者数が約50%増加したことが要因と考えられた。依然として病院経営に及ぼす影響は、大きいものと考えられる。東日本大震災の影響については、東北地区の1病院から供給遅延が報告されたものの、長期処方自粛の他、供給に関する大きな問題は見られず、病院・患者間の連携によって、薬剤の供給に関して大きな問題はなかったものと思われた。抗HIV薬の組み合わせは、TVDを中心にEFV、RAL、ATV、DRVが処方されており、特にRAL、DRVを含む処方の増加が顕著であった。各施設の処方傾向は受診患者数の大小にかかわらず、ほぼ同様の傾向が認められた。新薬の導入が急速に進んでいることが伺われた。抗HIV薬の院外処方箋の発行率は約20%から25%に増加した。増加のペースが速まってきていることから、今後益々、院外処方へのシフトが加速するものと思われる。院外薬局との連携構築は不可欠であり、さらなる情報発信が必要と思われた。

新規処方に関して、バックボーンとして用いられるNRTIはTDF+FTC (TVD) が80.3%、ABC+3TC (EZC) が16.1%の使用頻度であり、TDF+FTC (TVD) への集中が認められた。キードラッグとして用いられるNNRTI/PI/INSTIはEFVが24.2%、ATV+RTVが7.5%、LPVが7.4%、RALが31.7%、DRV+RTVが23.5%の使用頻度で、RALとDRVの増加が著明であった。DHHSの第一推奨薬剤にEZCが含まれなくなり、EZCの処方頻度が低下していることが伺われた。TVDの処方例が増加していることから、腎機能障害や骨代謝異常など、TDFの副作用モニタリングの重要性が増していると考えられた。キードラッグはRALとDRV+RTVが増加し、ATVとLPVの処方頻度が大幅に減少したが、EFVの減少はわずかであった。今後、RALとDRV+RTVの処方頻度はさらに増加するものと思われた。

変更処方については、レジメン変更後に1日の総服用錠数が減少する傾向は続き、合剤使用が増え、薬剤種も減っており、LPV (21%)、3TC (19%)、ATV (19%)、RTV (17%)が変更により多く削減され、

RAL(42%), DRV(21%), TVD(20%), RTV(20%), EZC(15%)が多く追加された。変更後、TVD(283), EZC(200), COM(12)を含む組合せが 74%(495)、合剤互換レジメンを含めると 89%を占め、合剤中心となったことが窺われた。DRV(20%), RAL(50%)の組合せも増加し、変更理由の調査では、副作用による変更が 62%と増え、アドヒアランス改善と効果不十分がやや減った。「その他」の半数は他治療との相互作用が変更理由であった。副作用の内容は上位 2 つの腎機能関連が 19→27%, 代謝関連 22→26%と増えたが、消化器症状の 23%→17%をはじめ、他は減少した。特に中枢神経系や精神症状は半減した。腎機能障害関連で TDF、代謝や消化器で RTV、精神神経で EFV が削除されているが、全般に原因とみなされる薬剤は多様化していた。6 割以上が副作用による変更で、服薬援助の場ではそのチェックと対応が不可欠である。副作用は代謝関連と腎機能障害が約半分を占め、消化器症状を加えると 7 割となり、服薬指導における重点チェック項目と言える。アドヒアランス改善と効果不十分を理由として変更した患者が 28%あり、これらの患者には、変更後も服薬状況のチェックが必要と思われた。変更後に処方される薬剤は、ある程度限定されており、初学者においては RAL, DRV, RTV, TVD, EZC を優先して学ぶことが重要である。EFV や d4T の変更は一段落したものと思われた。TDF を含むレジメンは幅広く使われていることから、今後も腎機能障害に関連した変更が行われることが予想された。

結論

HAART は薬剤の開発と共に変化しつつある。薬剤の供給体制と治療の現状について調査・検討し、今後の問題点を明らかにすることが出来た。

健康危険情報

該当なし

知的財産権の出願・取得状況

該当なし

研究発表

口頭発表

栗原健、小島賢一、日笠聡、白阪琢磨、拠点病

院における抗 HIV 療法と薬剤関連アンケート調査結果(2011 年)。第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2011 年 12 月

日笠聡、栗原健、小島賢一、白阪琢磨、抗 HIV 療法と服薬援助のための基礎的調査—治療開始時の抗 HIV 薬処方動向調査。第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2011 年 12 月

小島賢一、栗原健、日笠聡、白阪琢磨、抗 HIV 療法と服薬援助のための基礎的調査—抗 HIV 薬の薬剤変更状況調査(2011 年)。第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2011 年 12 月

5

抗HIV療法のガイドラインに関する研究

研究分担者：鯉渕 智彦（東京大学医科学研究所附属病院 感染免疫内科）

研究協力者：今村 颯史（がん・感染症センター都立駒込病院 感染症科）

小田原 隆（三菱東京UFJ銀行 健康センター）

潟永 博之（国立国際医療研究センター戸山病院 エイズ治療開発センター）

栗原 健（国立病院機構南京都病院 薬剤科）

古西 満（奈良県立医科大学 感染症センター）

杉浦 亙（国立病院機構名古屋医療センター 感染免疫研究部）

立川 夏夫（横浜市立市民病院 院感染症内科）

外川 正生（大阪市立総合医療センター 小児救急科）

永井 英明（国立病院機構東京病院 呼吸器科）

藤井 毅（東京大学医科学研究所附属病院 感染免疫内科）

山元 泰之（東京医科大学 臨床検査医学講座）

四柳 宏（東京大学 医学部 感染症内科）

研究要旨

最新のエビデンスに基づいて「抗 HIV 治療ガイドライン」を改訂し、科学的に最も適切で、かつ日本の現状に即した治療指針を提示することを目的として研究を施行した。HIV 感染者の診療経験が豊富な国内の先生方に改訂委員に参画して頂き、海外のガイドラインやエビデンスを基本としながら、国内の事情をも考慮して合理的な考え方を提示するガイドラインとして充実を図った。さらに、初回治療の推奨処方エビデンスとなる臨床試験の結果を掲載したウェブサイトに関しても、新たな臨床試験の結果を追加し、より有意義な情報提供源となるよう改訂を行った。

研究目的

「抗 HIV 治療ガイドライン」は毎年、最新のエビデンスに基づいて、科学的に適切な治療指針を提示することを目的として作成されてきた。平成 10 年度に初めて発行された後、厚生労働科学研究の一環として年 1 回の改訂が行われてきたが、平成 21 年度からは「HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究」班のなかでガイドライン作成を行うこととなった。同研究班が別に作成する「HIV 診療における外来チーム医療マニュアル」が現場の実践的な手順を解説・提唱すると相互に補完し合って、国内の HIV 診療に役立ててもらえるよう意図している。国内の HIV 感染者数・AIDS 患者はなお増加傾向にあり、HIV 診療を行う医師および医療機関の不足も懸念されている。診療経験の少ない医師でも本ガイドラインを熟読することで、治療方針の意思決定が出来るようにすることを念頭に置いた。

初期の抗 HIV 治療ガイドラインの作成は米国 DHHS

(Department of Health and Human Services) などの海外のガイドラインを日本語訳する作業が主であった。しかし、薬剤の代謝や副作用の発現には人種差があり、また、薬剤の供給体制も日本と諸外国では必ずしも同じではない。したがって、わが国の状況に沿った「抗 HIV 治療ガイドライン」を作成することは、重要で意義のあることと考えられる。

研究方法

- ① 上記の目的を達成するために、改訂委員には、国内の施設で HIV 診療を担っている中堅の先生方に参画していただく方針とした。今年度は昨年と同様に 13 人の委員で改訂作業を行った。HIV 感染症の治療や病態に関する新たな知見を、主要英文誌や内外の学会から収集した。
- ② 平成 21 年度から公開していた初回治療の推奨処方エビデンスとなる臨床試験のウェブサイトに関し、より閲覧者の利便性を図るため、新たな

臨床試験結果の収集を行った。

- ③ 公表された情報のみを研究材料とするため、倫理面への特別な配慮は必要ない。

研究結果

① ガイドライン全体として今年度の大きな変更点は、推奨評価の基準を記載したことである。(図 1) の如く、推奨の強さと推奨のエビデンスの質を 3 段階に分け、それぞれ A~C、I~III とした。各推奨事項は、その強さとエビデンスレベルの程度によって、例えば「AI」、「BIII」などと表記され、ガイドライン利用者は推奨評価の程度を知ることができる。これによって利用者の利便性がより増すと同時に、世界の標準的な治療ガイドラインの記載方式となった。

推奨評価の基準 (図 1)

推奨の強さ	推奨のエビデンスの質
A: 強く推奨	I: 臨床的エンドポイントおよび/または妥当性確認済みの検査評価項目を設定した無作為化臨床試験が1件以上
B: 中程度の推奨	II: 長期的な臨床的エンドポイントを設定した、適切にデザインされた非無作為化臨床試験または観察コホート研究が1件以上
C: 任意	III: 専門家の見解

② 「治療開始基準」(図 2) は昨年度と同様である。CD4 数が 350/μL 未満の患者では治療を推奨し、CD4 数が 350/ml~500/μL の段階では治療開始が望ましいことを強調した。CD4 数が 500/μL 以上の患者に対しては個別に判断となるが、患者が治療を希望した場合には、治療を開始してよいと考えられる。しかし、この段階での治療開始にあたっては医療費減免措置を受けられない可能性もあるため、注意を促す文章を残している。なお、2011 年 8 月に発表された二次感染予防の大規模臨床試験 (HPTN052) ¹⁾ の結果は、「抗 HIV 治療が感染予防拡大効果も有する」ことを示した重要な試験であり、ガイドライン中にその意義を強調した。

平成23年度 抗HIV治療の開始時期の目安 (図 2)

1. AIDS発症していない場合 (注1,2)

(1) CD4陽性Tリンパ球数が500/μLより多い
結論が出ておらず、個々の患者ごとに判断。患者が積極的な治療を希望すれば、開始を考慮する(B/C-III)。

(2) CD4陽性Tリンパ球数が351~500/μL
経過観察しても良いが、積極的な治療開始が勧められる(A/B-ID)。(ただし、専門家の間でも意見は統一されていない。)経過観察する場合は治療開始のプラス要素とマイナス要素(表4-3)を十分に検討すること。

(3) CD4陽性Tリンパ球数が350/μL以下
治療を開始する(AI)。

ただし、妊娠(AI)、HIV関連症患者(AII)、B型肝炎の治療を開始する患者(AIII)ではCD4数に関わらず抗HIV治療を開始する。C型肝炎を合併する患者(CIII)、心血管疾患のリスクの高い患者(BII)も早期の抗HIV治療開始を考慮する。

注1: 治療開始にあたっては、服薬アドヒアランスの確保が重要である
注2: 感染早期でCD4陽性Tリンパ球数の回復が期待できる場合は、経過観察しても良い

2. AIDS発症している場合
治療を開始する(AI)(注1, 2)

注1: エイズ指摺疾患が重篤な場合は、その治療を優先する必要がある場合がある
注2: 免疫再構築症候群が発症する場合は、エイズ指摺疾患の治療を優先させる

③ 「治療開始の推奨処方」の内容は、昨年度から一部変更した(図 3)。2011 年 10 月に発表された DHHS ガイドラインに準拠して、AZT/3TC と NVP を代替処方から削除した。

平成23年度 初回治療として選択すべき抗HIV薬の組合せ (図 3)

A欄、B欄から1つずつ選んで組み合わせる			
	A欄(キードラッグ)		B欄(バックボーン)
	NNRTIかPI (rtv-boosted)かINSTI		NRTI 2剤
推奨	NNRTI	EFV (AI)*1	推奨 TDF/FTC(AI)*3 ABC/3TC (BI)*4 注1) 血中HIV RNA量が10万コピー/mlを超える症例ではTDF/FTCをより強く推奨する。 注2) ABC/3TCと、DRV+rtvまたはRALを組み合わせた場合は、現時点では十分なデータがないため推奨評価はBIIIである。
	PI	ATV*2+rtv (AI) DRV+rtv (AI)	
	INSTI	RAL (BID)(AI)	
代替	PI	LPV/r (QDまたはBID) (BI) FPV+rtv (QDまたはBID) (BI)	

◎ 妊婦では、LPV/r(BID)*5 + AZT/3TC が推奨される(AI)

④ その他の章に関しても適宜加筆・修正を行った。具体的には、HIV-RNA 測定法の変更 (コバス TaqMan ver2.0) があつたこと、急性期での抗 HIV 治療の導入に関する知見 (SPARTAC 試験) が加わつたことなどである。

⑤ 今年度版のガイドラインより、改訂委員より利益相反の申告をして頂き、その内容をガイドライン内に記載した。利益相反の申告基準は、内科系 14 学会によって作成された「臨床研究の利益相反 (COI) に関する共通指針」に基づいている。

⑥ 平成 21 年度から公開していた、推奨処方のエビデンスを参照できるウェブサイトに関しては、2011 年 6 月に 改訂を行った (図 4)。

(<http://www.haart-support.jp/evidence/index.htm>)。TDF/FTC 群と ABC/3TC 群との腎機能評価を行った ASSERT 試験 ²⁾ の内容を追加した。

平成23年度 推奨処方エビデンスとなる臨床試験 (図4)

	TDF/FTC	ABC/3TC
EFV	ACTG5202 NEJM 2009; 361:2230-2240 GS934 NEJM 2006; 354:251-280 STARTMRK	ACTG5202 NEJM 2009; 361:2230-2240 CNA30024 CID 2004; 39:1038-1046
ATV/r	ACTG5202 NEJM 2009; 361:2230-2240 ALERT AIDS Res Ther 2008; 5:5 CASTLE Lancet 2008; 372:646-655	ACTG5202 NEJM 2009; 361:2230-2240
DRV/r	ARTEMIS AIDS 2008; 22: 1389-1397 AIDS 2009; 23: 1679-1688	
RAL	STARTMRK Lancet 2009; 374: 796-806	

赤字が主要な比較試験。ピンクは対照群となっているもの。

診療の参考となるその他の臨床試験

- TDF/FTC群とABC/3TC群の48週後の腎機能評価 (ASSERT試験)
- CD4数に応じて治療開始と中断を繰り返す間欠治療群と、治療継続群とを比較 (SMART試験)
- キドラック2剤のみを使用した場合の効果 (ACTG 5142試験)
- 治療開始基準の参考となる大規模コホート (NA-ACCORD)
- 抗HIV薬と心筋梗塞のリスク評価 (O A D試験)

考察

「抗HIV治療ガイドライン」は、わが国におけるHIV診療を世界の標準レベルに維持することを目的に、平成10年度に初めて発行された。厚生労働科学研究の一環として、毎年アップデートが図られてきたが、これはHIV診療が日進月歩であり、1年前のガイドラインはすでに古いという状況が続いていることによる。

国内のHIV感染者数は年々増加しており、HIV診療を行う医師および医療機関の不足も懸念されるなか、診療経験の少ない医師が抗HIV治療の進歩を個別にフォローして行くことは困難が伴うと予想される。したがって、今後も最新のエビデンスに基づいて科学的に適切な治療指針を提示する本ガイドラインの改訂が毎年続けられ、国内のHIV診療のレベルを維持するための指針となっていく必要があると考えられる。また、ウェブ上で推奨処方エビデンスを参照できるサイトに関しても、今後も新たな知見が積み重ねられていくたびにアップデートを続けていく必要がある。

結論

最新のエビデンスに基づいて「抗HIV治療ガイドライン」を改訂し、科学的にもっとも適切と考えられる治療指針を提示してきた。国内の多施設から中堅の先生方多数に改訂委員に参画していただき、国内の現状にも即したガイドラインとして充実を図ることができた。また、初回治療の推奨処方エビデンスとなっている臨床試験の結果を示したウェブサイトにも、新たな情報を追加して、ガイドライン冊子とウェブサイトとの連携を深めることができた。今後もHIV感染症治療の内容は日々変化していった

め、ガイドライン改訂が必要な状況が続くと考えられる。

健康危険情報

該当なし

知的財産権の出願・取得状況

該当なし

研究発表

1) 原著論文による発表

Fujisaki S, Yokomaku Y, Shiino T, Koibuchi T, Hattori J, Ibe S, Iwatani Y, Iwamoto A, Shirasaka T, Hamaguchi M, Sugiura W. Outbreak of infections by hepatitis B virus genotype A and transmission of genetic drug resistance in patients coinfecting with HIV-1 in Japan. *J Clin Microbiol*; 49(3):1017-24. 2011

Koga M, Koibuchi T, Kikuchi T, Nakamura H, Miura T, Iwamoto A, Fujii T. Kinetics of serum β -D-glucan after *Pneumocystis pneumonia* treatment in patients with AIDS. *Intern Med*; 50(13):1397-401. 2011

Nakayama K, Nakamura H, Koga M, Koibuchi T, Fujii T, Miura T, Iwamoto A, Kawana-Tachikawa A. Imbalanced Production of Cytokines by T Cells Associates with the Activation/Exhaustion Status of Memory T Cells in Chronic HIV Type 1 Infection. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2011 Sep 23. [Epub ahead of print]

鯉淵智彦、抗HIV薬の開始・選択、治療 93 (11) : 2228-2232、2011年

2) 口頭発表

安達英輔、今井健太郎、清水少一、菊地正、古賀道子、中村仁美、三浦聡之、鯉淵智彦、藤井毅、岩本愛吉、HIV合併結核11症例の検討。第85回日本感染症学会総会、東京、2011年4月

今井健太郎、安達英輔、清水少一、菊地正、古賀道子、中村仁美、三浦聡之、鯉淵智彦、藤井毅、岩本愛吉、HIV 感染症に併発し治療を要した梅毒症例の検討。第 85 回日本感染症学会総会、東京、2011 年 4 月

古賀道子、菊地 正、清水少一、安達英輔、佐藤秀憲、大亀路生、宮崎菜穂子、中村仁美、鯉淵智彦、岩本愛吉、藤井 毅、三浦聡之、高 B 型肝炎ウイルス血症にもかかわらず、約 1 年にわたり HBc-Ab および HBc-IgM が陰性と判定された HIV 陽性者 2 例の検討。第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2011 年 11 月

古賀道子、菊地 正、野村滋、細谷紀彰、清水少一、安達英輔、大亀路生、佐藤秀憲、宮崎菜穂子、中村仁美、鯉淵智彦、藤井 毅、岩本愛吉、三浦聡之、TDF/FTC/EFV 投与中に K65R/M184V/K103N/Y181C が選択されたにもかかわらず良好なウイルス学的抑制を呈した症例-多剤耐性変異体の複製能力の検討-第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2011 年 11 月

文献

Cohen M, Chen Y, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. NEJM ; 365 : 493-505. 2011

6

血友病患者におけるHIV感染症の治療に関する研究

研究分担者：西田 恭治（国立病院機構大阪医療センター 感染症内科）

研究協力者：栗原 健（国立病院機構南京都病院 薬剤科）

大西 赤人（作家）

研究要旨

血友病患者が自覚する副作用と抗 HIV 薬の服薬がもたらす生活への影響等について、2011 年 7 月、HIV 訴訟原告団を通じてアンケート用紙を配布し、年齢、HIV-RNA 量、過去 1 ヶ月間の服薬状況、副作用等について調査を行った。配布枚数は 249 枚、回収は 30 枚で回収率は 12.0%であった。

ブロック拠点病院 4 施設に通院する患者を対象に副作用があると答えた患者は血友病群が 61%、非血友病群が 48%であった。個別の副作用では、「お腹が出る」「手足のやせ」「乳酸値の上昇」「肝機能障害」等を訴える患者が多かった。過去に服用していた薬剤によると思われる副作用や、長期服薬によると思われる副作用が多く発現していた。血友病患者は過去に使用した薬剤中止後も副作用の回復が見られていない状況が伺われた。新規抗 HIV 薬の登場によって、副作用は減少しているものの、血友病患者の治療状況は未だ十分な改善がみられていないことが明らかとなった。薬剤の改善による負担は軽減し、将来に期待しているものの、血友病患者にとってその恩恵はまだまだ少なく、未だ過去に服用した薬剤の副作用や、現在服用している薬剤の副作用の問題が患者の負担となっている可能性があると思われた。

研究目的

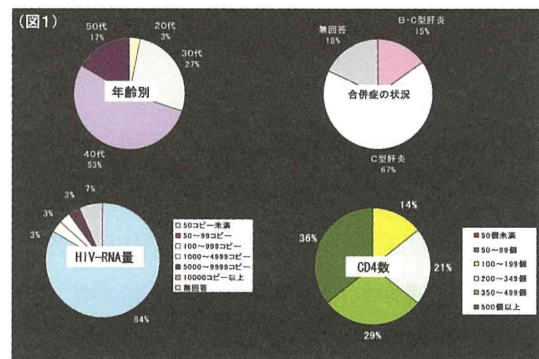
抗 HIV 薬には様々な副作用がある。抗 HIV 薬を服用している血友病患者に対しアンケート調査用紙を配布し、現在の服薬内容、患者自身が自覚している副作用、服薬に伴う患者の意識、服薬状況等について調査を行うことで、抗 HIV 療法が血友病患者に与える影響について検討することを目的とした。

研究方法

2011 年 7 月、HIV 訴訟原告団を通じてアンケート用紙を配布した。調査用紙には個人情報を含まないことから、同意書の取得は行わず、アンケート調査用紙の返送をもって患者の同意を得たこととした。年齢、性別、HIV-RNA 量、CD4 陽性細胞数、薬の組み合わせ、副作用、過去 1 ヶ月間の服薬状況、服薬困難な理由、服薬を続けるための条件等について調査を行った。配布枚数は 249 枚、回収は 30 枚で回収率は 12.0%であった。

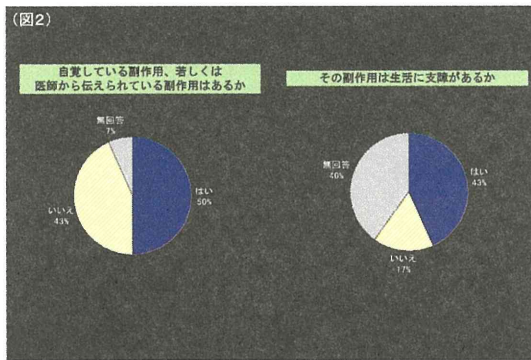
研究結果

調査対象を年齢別、合併症の状況、HIV-RNA 量別、CD4 陽性細胞数別に分類した結果は(図 1)のとおり。

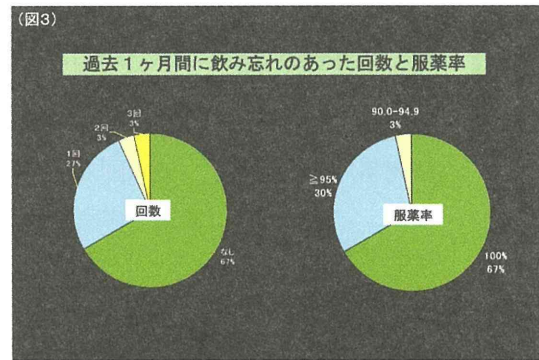


(図 1)

年齢は 40 歳代、30 歳代、50 歳代の順に多かった。合併症では B 型肝炎・C 型肝炎合併例が 15%、C 型肝炎合併例が 67%であった。HIV-RNA 量が 50 コピー未満の患者の割合は 84%であった。CD4 陽性細胞数が 500 個以上の患者の割合は 36%、350～499 個の患者の割合は 29%であった。治療開始からの平均服薬期間は 158.3 ヶ月。現在の組み合わせでの平均服薬期間は 50.7 ヶ月であった。自覚若しくは医師から伝えられている副作用があると答えた患者は 50%で、副作用が生活に支障があると答えた患者は 43%であった (図 2)。



(図2)



(図3)

患者が自覚している副作用、若しくは医師から伝えられている副作用を(表1)に示す。

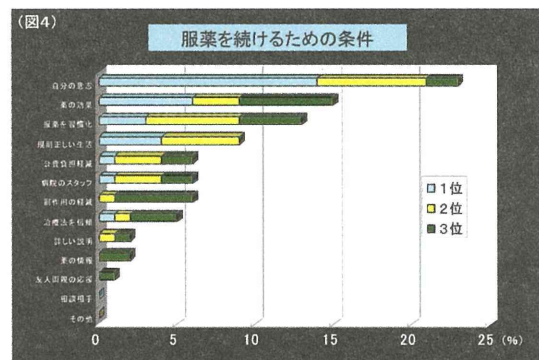
自覚している副作用、若しくは医師から伝えられている副作用の内訳					
副作用	患者数	%	副作用	患者数	%
体がだるい	8	26.7%	お腹が張る	3	10.0%
下痢	7	23.3%	視力減・眩暈	3	10.0%
手足のやせ	7	23.3%	血液障害	3	10.0%
中性脂肪	6	20.0%	夢を見る	3	10.0%
肝機能	6	20.0%	食欲不振	2	6.7%
吐き気	5	16.7%	手足のしびれ	2	6.7%
発疹	5	16.7%	肺炎	2	6.7%
腎障害	5	16.7%	コレステロール	2	6.7%
関節内出血	5	16.7%	めまい・ふつき	2	6.7%
乳酸値	4	13.3%	足のむくみ	1	3.3%
お顔が出る	4	13.3%	その他	5	16.7%
髪質の変化	4	13.3%			

(表1)

主な副作用は順に、体がだるい、下痢、手足のやせ、中性脂肪の上昇、肝機能障害、吐き気、発疹、腎機能障害、関節内出血であった。副作用に関して自由記載欄に書かれた主な意見を以下に示す。

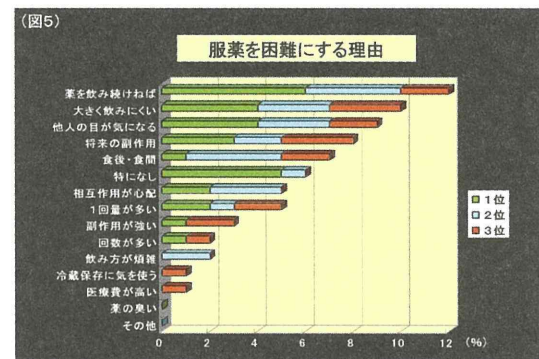
- ・骨（骨密度や骨粗しょう症等）との関連性。
 - ・副作用と思われる症状があったとして薬の因果関係をはかるには、その薬の中断（薬の変更）に躊躇します。
 - ・頻回な下痢や腹部痛とNFVとの関連性が不安である。
 - ・長期服用するとどうなるのか。
 - ・中性脂肪が高いと将来心筋梗塞、脳梗塞になるのではないかと不安があります。
 - ・今後どのような副作用が出るのか心配です。
 - ・血圧の上昇など（血圧の薬服用）。
 - ・肝機能の悪化
 - ・足とか腕の筋肉が落ちてきているようで、手足が昔に比べて細くなっているため骨折とかが心配。
- 過去1ヶ月以内に飲み忘れがなかった患者は67%。服薬率が95%以上であった患者は97%であった(図3)。

服薬を続けるための条件について、順位をつけて3つまで回答を求めたところ、「自分の意志」をあげる患者が最も多く、次いで「薬の効果」「服薬を習慣化する」「規則正しい生活」と続いた(図4)。



(図4)

服薬を困難にする理由について、順位をつけて3つまで回答を求めたところ、「薬を飲み続けねばならない」をあげる患者が最も多く、次いで、「大きくて飲みにくい」「他人の目が気になる」「将来の副作用が心配」「食後・食間に気をつかう」と続いた(図5)。



(図5)

アンケートの自由記載欄に書かれた主な意見を以