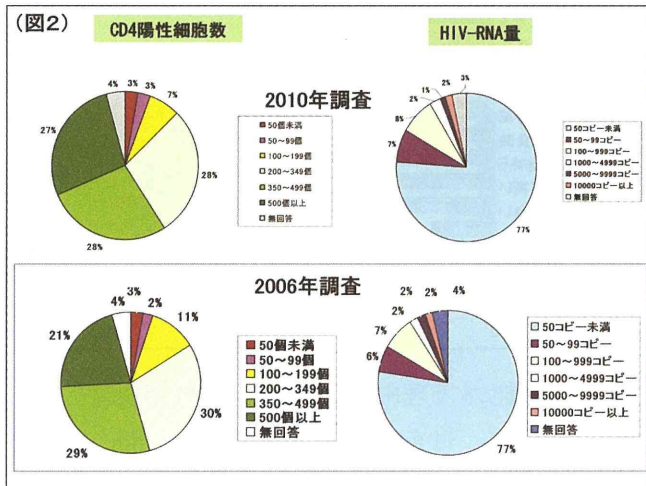


年齢は30歳代、40歳代の順に多く、全体の約70%を占めていた。基礎疾患別では血友病9%、B型肝炎10%、C型肝炎8%であった。調査対象をCD4陽性細胞数別、HIV-RNA量別に分類した結果を(図2)に示す。

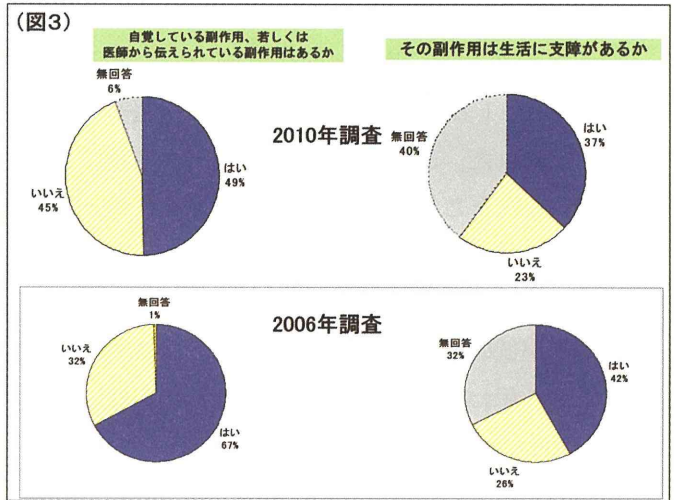


CD4陽性細胞数が500個以上の患者の割合は2006年調査の21%から27%に増加していた。HIV-RNA量が50コピー未満の患者の割合は77%であった。使用薬剤と主な組み合わせを(表1)に示す。

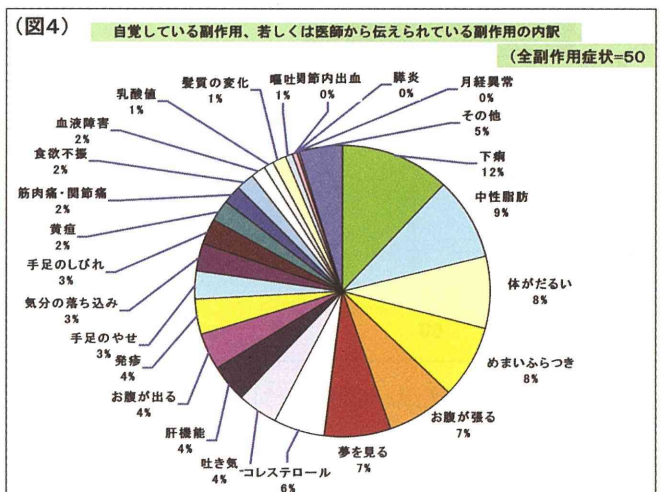
(表1) 主な組み合わせと使用薬剤

組み合わせ	患者数	薬剤名	使用患者数	%
1	TVD,EFV	TVD	169	57%
2	TVD,ATV,RTV	RTV	93	32%
3	TVD,LPV/r	ATV	78	27%
4	EZC,ATV,RTV	EFV	76	26%
5	TVD,RAL	EZC	66	22%
6	EZC,EFV	LPV	56	19%
7	TVD,FPV,RTV	RAL	39	13%
8	TDF,3TC,LPV/r	3TC	32	11%
9	TVD,RTV,DRV	TDF	25	9%
10	COM,LPV/r	FPV	24	8%
11	EZC,ATV	COM	20	7%
12	EZC,RAL	ABC	13	4%
13	EZC,FPV,RTV	DRV	10	3%
14	EZC,LPV/r	AZT	6	2%
15	EZC,FPV	COM,RAL	3	1%
16	COM,RAL	ETR	3	1%
17	TDF,3TC,ATV,RTV	NFV	3	1%
18	TDF,3TC,EFV	NVP	2	1%
19	TVD,ETR,RAL	d4T	1	0%
20	TVD,LPV/r,RAL	ddl	1	0%

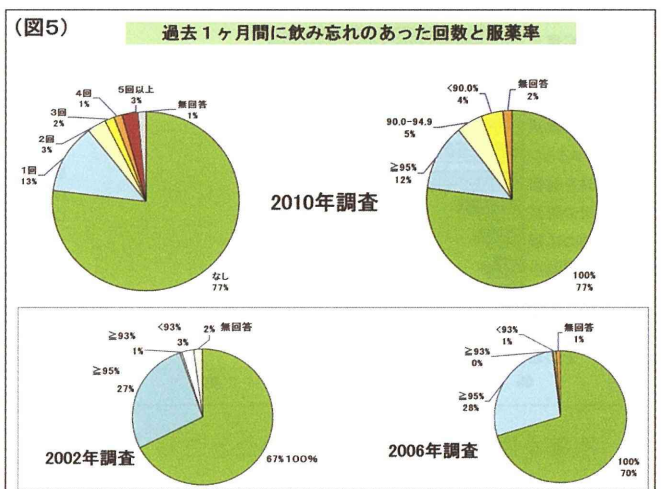
主な組み合わせはTVD,EFVが53例、TVD,ATV,RTVが39例、TVD,LPV/rが25例であった。QDと思われる処方、全体の約3分の2と思われた。自覚若しくは医師から伝えられている副作用があると答えた患者は49%で、2006年調査の67%より減少していた。副作用が生活に支障があると答えた患者は37%で、2006年調査の42%より減少していた(図3)。



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の内訳について検討したところ、主な副作用は順に、下痢、中性脂肪の上昇、体がだるい、めまい・ふらつきであり、2006年調査とはほぼ同様の傾向を示した(図4)。



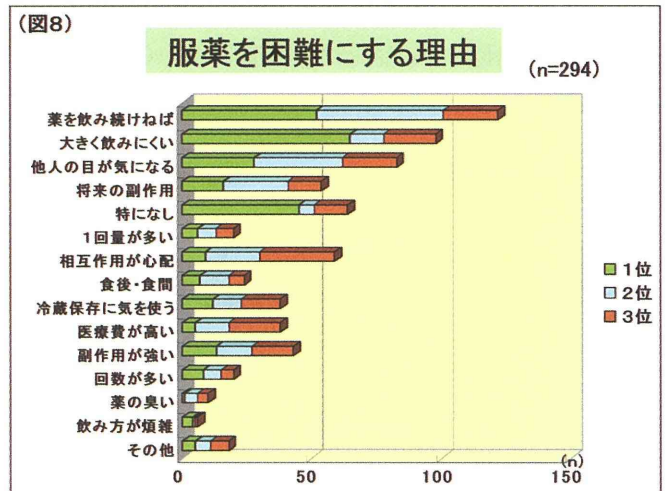
過去1ヶ月以内に飲み忘れがなかった患者は77%。服薬率が95%以上であった患者は89%であった(図5)。



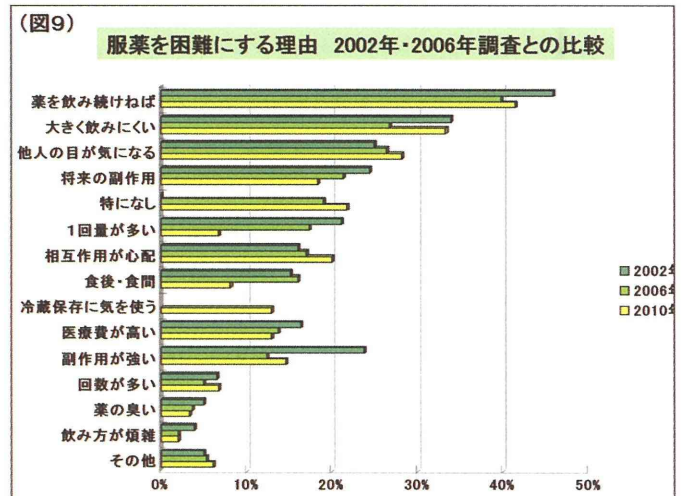
服薬率100%の患者で見ると、2002年が67%、2006

年が 70%、2010 年が 77%と上昇していた。一方、服薬率 95%未満の患者は前回調査に比べ 9%と増加しており、1 日 1 回処方増加による服薬率の低下と考えられた。これらの患者群のウイルス量について検討したところ、90~94.9%群では 50 コピー未満が 13 名、50~99 コピーが 2 名、90%未満群では 50 コピー未満が 10 名、50~99 コピーが 2 名であり、服薬率が低い患者群のウイルス量に、特に問題はないものと思われた。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「服薬を習慣化する」「公費による負担軽減」「規則正しい生活」と続いた (図 6)。

が上位を占めていた (図 8)。



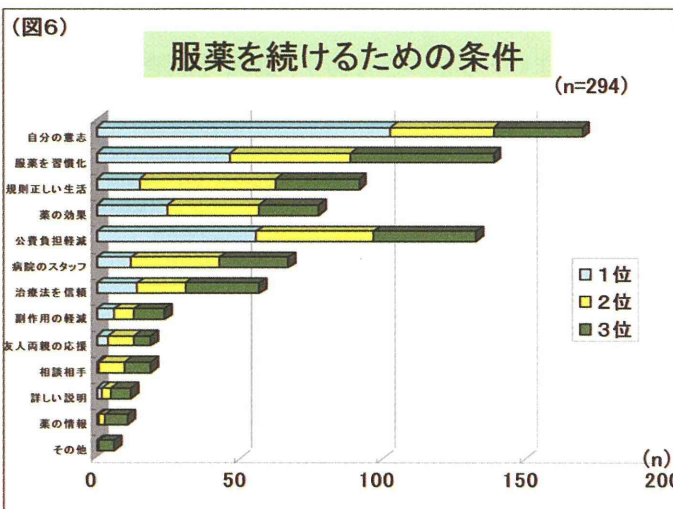
服薬を困難にする理由を 2002 年、2006 年調査と比較したところ、「1 回量が多い」、「食後・食間に気をつかう」が、大幅に減少していた (図 9)。



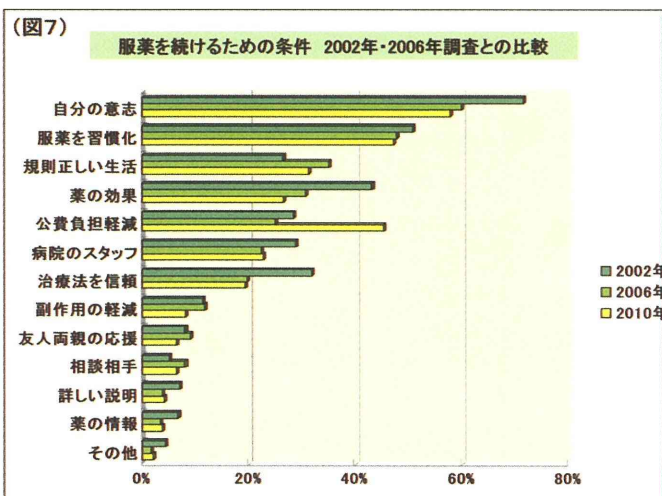
また、服薬を困難にする理由が特にないと答えた患者は約 20% (64 名) であった。

②拠点病院における抗 HIV 療法と薬剤関連調査

2009 年のアンケート用紙の配布は 374 施設、回収は 235 施設で回収率は 62.8%。2010 年のアンケート用紙の配布は 378 施設、回収は 239 施設で回収率は 63.2%。2011 年の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。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・比較した。各施設の在庫調査結果から、在庫金額等を算出した。調査全施設の総在庫金額は 2009 年が 490,440,943 円、2010 年が 427,220,909 円、2011 年が 448,868,206 円と、ほぼ横ばいであったものの、病院経営に及ぼす影響は大きいものと考えられた。1 施設あたりの在庫リスクも、2009 年が 2,123,121



服薬を続けるための条件について、2002 年、2006 年調査と比較したところ、「公費による負担軽減」を服薬を続けるための条件にあげる患者が増加していた (図 7)。

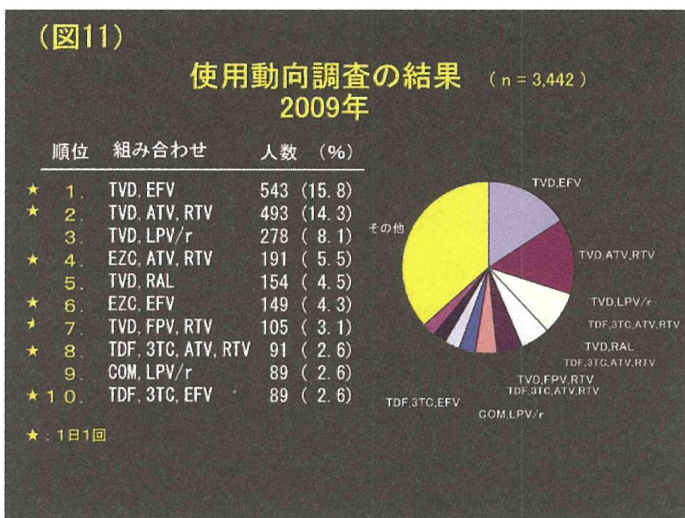


服薬を困難にする理由を聞いたところ、「薬を飲み続けねばならない」をあげる患者が最も多く、次いで「大きくて飲みにくい」、「他人の目が気になる」

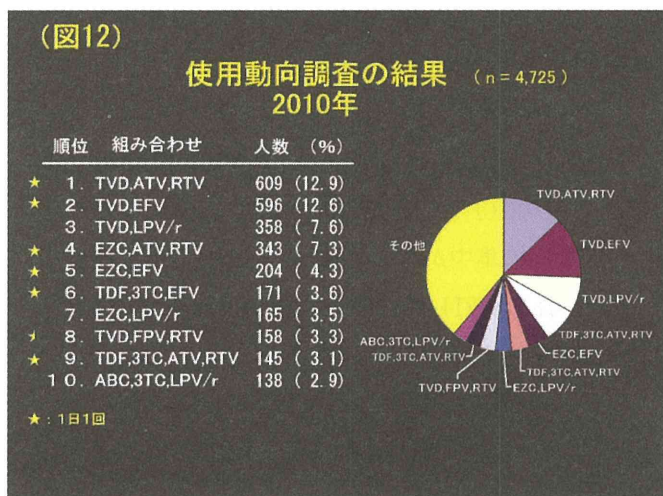
円、2010 年が 1,787,535 円、2011 年が 1,870,284 円とほぼ横ばいであった (図 10)。



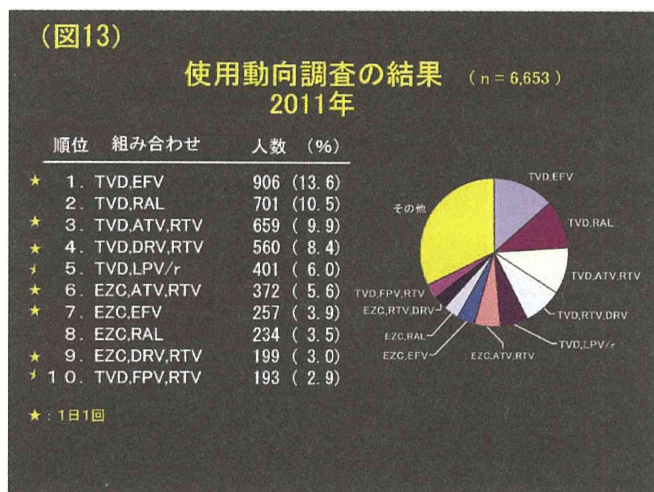
抗 HIV 薬の組み合わせについて集計した。2009 年の第一位は TVD, LPV/r、第二位は AZT, 3TC, LPV/r、第三位は AZT, 3TC, NFV であった (図 11)。



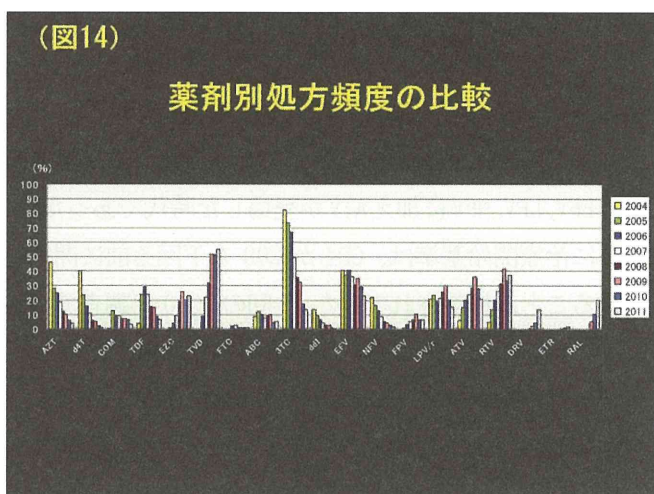
2010 年の第一位は TVD, EFV、第二位は TDV, ATV, RTV、第三位は TVD, LPV/r であった (図 12)。



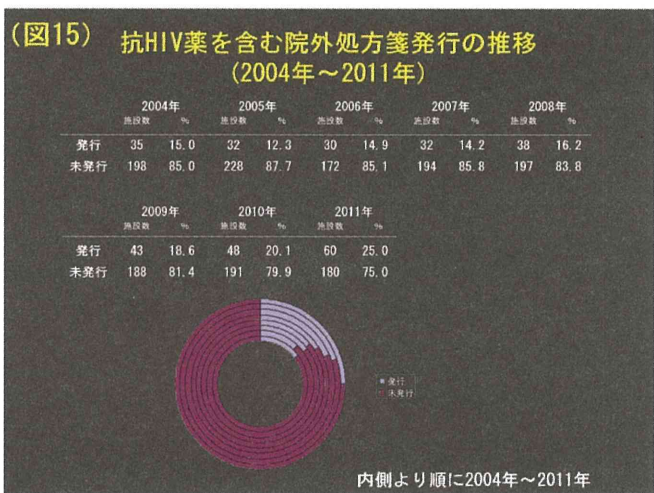
2011 年の一位は TVD, EFV、二位は TDV, RAL、三位は TVD, ATV, RTV であった (図 13)。



各組み合わせについて、主な薬剤別に集計した (図 14)。

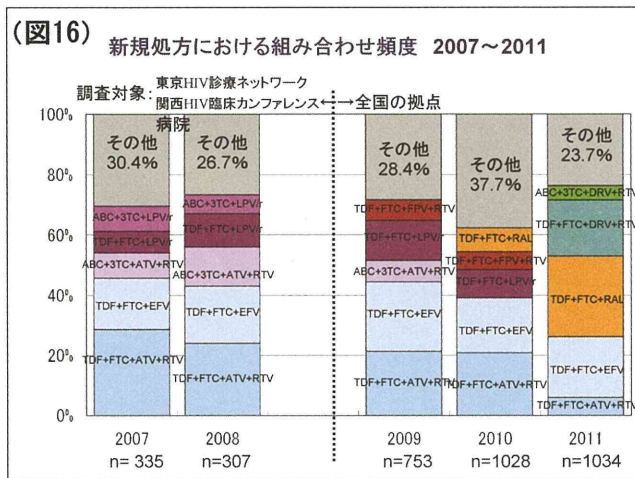


抗 HIV 薬を含む院外処方箋発行の有無を調査したところ、発行している施設は 18.6% から 25.0% に大きく増加した (図 15)。



2009～2011 年の新規処方のバックボーンは合剤の使用が標準的であり、年々 TDF の処方数は増加傾向にあった。キードラッグはガイドラインの第一推奨薬が分散して処方されていたが、2011 年のキード

ラッグは RAL と DRV+RTV が増加した (図 16)。



考察

① 抗 HIV 薬の服薬と副作用に関する調査

2002年調査ではバックボーンは AZT, d4T, 3TC、キードラッグは EFV, LPV, NFV。2006年調査ではバックボーンの AZT, d4T, 3TC に加え TDF が、キードラッグの EFV, LPV, NFV に加え ATV が登場した時代であった。共に治療開始基準は、CD4 が 200 を下回る前に開始することが推奨されていた。今回の 2010 年調査では AZT, d4T, 3TC, TDF が消え、合剤である TVD, EZC と、EFV, ATV, LPV が治療の中心であった。過去 1 ヶ月以内に飲み忘れがなかった患者が 77% と過去の調査に比べ増加したことは、服薬回数の減少や食事の影響が少なくなったことによる服薬率の上昇と考えられた。一方、1 日の服薬回数の減少は、1 回の飲み忘れが服薬率に大きく影響する。服薬率 95% 未満の患者数について、データを検討したところ、服薬率の低下とウイルス量の上昇について、その関係を確認することはできなかったが、特に問題はないものと思われた。過去の調査に比べ、CD4 が 500 以上の患者は増加し、患者が自覚する副作用の頻度も減少した。患者の服薬継続に対する不安の大きさに変化はないものの、2006 年調査との比較では「1 回量が多い」、「食後・食間に気をを使う」とする回答が減少し、さらに服薬を困難にする理由が特にないと答えた患者も約 20% (64 名) であったことから、服薬に関する問題が徐々に軽減されつつあることが伺われた。服薬を続けるための条件に関する回答から推察して、患者の自己決定を尊重することの重要性が再認識された。また、今回の調査で「公費による負担軽減」を服薬継続の条件にあげる患者が増加していたこと

は、医療費補助削減の状況に危惧を持つ患者の増加ではないかと考えられた。薬剤の改善によって患者の負担は軽減してきているものの、長期継続を求められる服薬の困難さに変わりはないことから、服薬支援の重要性を再確認することができた。

② 拠点病院における抗 HIV 療法と薬剤関連調査

薬剤部での採用率では、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、ほぼ横ばいであったものの、病院経営に及ぼす影響は大きいものと考えられた。なお、1 患者あたりの在庫リスクは 2011 年調査において半減したが、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。2011 年に発生した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、2011 年では、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 3 年間の間に、約 19% 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。

2011 年の調査では、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 の増加が顕著であった。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。

また変更処方に関して、2011 年の調査では、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。新規・変更処方については、3 年の間に新薬へのスイッチが加速されていることが伺われた。

(倫理面への配慮)

抗 HIV 薬の組み合わせ調査では、患者基礎情報を一切排除し、抗 HIV 薬の組み合わせのみを調査対象

とし、個人・施設が特定できるような情報は省いた。抗 HIV 療法を受ける患者が自覚する副作用等に関する調査では、患者に対し説明文書を用いて研究方法等について説明し、アンケート調査用紙を患者に手渡す方法をとった。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。

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。また、抗 HIV 薬を服用している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 療法が患者に与える影響について確認し、服薬支援の重要性を再確認することができた。

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

原著論文による発表

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 (第 6 報)。第 23 回日本エイズ学会学術集会・総会、愛知、2009 年 11 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 (2009 年) —。第 23 回日本エイズ学会学術集会・総会、愛知、2009 年 11 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 (2009 年) —。第 23 回日本エイズ学会学術集会・総会、愛知、2009 年 11 月

栗原健、畝井浩子、佐藤麻希、高橋昌明、吉野宗宏、白阪琢磨、抗 HIV 薬の服薬に関するアンケート調査結果。第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2010 年 11 月

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 (第 7 報)。第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2010 年 11 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 24 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2010 年 11 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 (2010 年)。第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2010 年 11 月

矢倉裕輝、櫛田宏幸、吉野宗宏、米本仁史、小川吉彦、坂東裕基、矢嶋敬史郎、笠井大介、谷口智宏、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨、栗原健、Darunavir の 1 日 1 回投与法におけるトラフ濃度と副作用に関する検討。第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2010 年 11 月

矢倉裕輝、櫛田宏幸、吉野宗宏、栗原健、米本仁史、小川吉彦、坂東裕基、矢嶋敬史郎、笠井大介、谷口智宏、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨。ST 合剤の先発、後発医薬品の品質評価および過敏症の発現頻度に関する比較検討。第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2010 年 11 月

吉野宗宏、矢倉裕輝、櫛田宏幸、栗原健、米本仁史、小川吉彦、坂東裕基、矢嶋敬史郎、笠井大介、谷口智宏、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨、Tenofovir 中止後の腎機能の回復に関する検討。第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2010 年 11 月

矢倉裕輝、赤崎晶子、金子恵子、柴田麻由、寺岡麗子、北河修治、櫛田宏幸、吉野宗宏、山内一恭、本田芳久、小森勝也、上平朝子、白阪琢磨、栗原健、Efavirenz 製剤における剤形間の溶出挙動に関する比較検討。第 20 回日本医療薬学会年会、千葉、2010 年 11 月

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 顕史（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）

瀧永 博之（国立国際医療研究センター病院 エイズ治療・研究開発センター）

栞原 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 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」を見直し、平成21年度から23年度まで1年ごとに計3回の改訂版を発行した。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。また、より迅速な情報提供を主な目的として、平成21年度から推奨処方エビデンスとなる臨床試験のサマリーを掲載したウェブサイトを作成した。このウェブサイトについても有意義な情報提供源となるよう継続的な改訂を行った。

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・提唱するの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。平成21年度から平成23年度まで、毎年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、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を公開することとした。閲覧者の利便性を図るため、視覚的に見やすくすること、重要な知見の発表後になるべく早期に提示すること、を念頭に情報収集や改訂を行った。

- 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 前年のガイドラインを見直し、平成 21 年度から 23 年度まで、1 年ごとに計 3 回「抗 HIV 治療ガイドライン」を発行した。
- ② ガイドラインの中核をなす「治療開始基準」と「初回治療推奨薬」は知見の蓄積に基づき、毎年変化してきた。その内容は、平成 21 年度から 23 年度まで下図のように変遷した。

平成21年度 抗HIV治療の開始時期の目安

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。
 (2) CD4陽性Tリンパ球数が351~500/μl
 治療開始が勧められるが、慎重に経過観察しても良い。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。
 ただし、妊婦、HIV関連腎症患者、B型肝炎の治療を開始する患者では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、心血管疾患のリスクの高い患者も早期の抗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(注1, 2)

注1: エイズ指標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危惧される場合は、エイズ指標疾患の治療を先行させる

平成22年度 抗HIV治療の開始時期の目安

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。
 (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。(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。
 ただし、妊婦、HIV関連腎症患者、B型肝炎の治療を開始する患者では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、心血管疾患のリスクの高い患者も早期の抗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(注1, 2)

注1: エイズ指標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危惧される場合は、エイズ指標疾患の治療を先行させる

平成23年度 抗HIV治療の開始時期の目安

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-II)。(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、妊婦(AI)、HIV関連腎症患者(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(BIII)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: エイズ指標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危惧される場合は、エイズ指標疾患の治療を先行させる

平成 20 年度から平成 21 年度には、治療開始基準に大きな変化があった。大規模な観察研究の結果から、

CD4 数が 351-500/μL の患者に治療を開始した方が、350/μL 以下になるまで治療を待つよりも、死亡率の低下をもたらすことが判明した。この重要な知見を詳細かつ分かりやすく解説し、21 年度版に反映させた。経過観察する場合には、患者に治療開始のメリットとデメリットを十分提示すべきであり、その際の参考となる表も新たに作成した。治療担当医師と患者間で相談する際の参考資料として活用することを念頭においている。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。これらの根拠となるエビデンスをガイドライン内で整理し、年度ごとに新知見を追加した。

平成21年度 初回治療として選択すべき抗HIV薬の組合せ

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*1 PI ATV*2+rtv DRV+rtv INSTI RAL (BID)	推奨	TDF/FTC*3 ABC/3TC*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) DRV+rtv, RALを用いる場合は併用薬として、現時点ではABC/3TCは十分なデータがないため、TDF/FTCを推奨する。
代替	NNRTI NVP*5 (BID) PI LPV/r (BID) FPV+rtv (QDまたはBID) SQV*6+rtv (BID)	代替	AZT/3TC (BID) 注3) DRV+rtv, RALを用いる場合は併用薬として、現時点ではAZT/3TCは十分なデータがないことに注意する。

◎ 妊婦では、LPV/r + AZT/3TC が推奨される

平成22年度 初回治療として選択すべき抗HIV薬の組合せ

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*1 PI ATV*2+rtv DRV+rtv INSTI RAL (BID)	推奨	TDF/FTC*3 ABC/3TC*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) DRV+rtv, RALを用いる場合は併用薬として、現時点ではABC/3TCは十分なデータがないため、TDF/FTCを推奨する。
代替	NNRTI NVP*5 (BID) PI LPV/r (QDまたはBID) FPV+rtv (QDまたはBID)	代替	AZT/3TC (BID) 注3) DRV+rtv, RALを用いる場合は併用薬として、現時点ではAZT/3TCは十分なデータがないことに注意する。

◎ 妊婦では、LPV/r(BID) *5 + AZT/3TC が推奨される

平成23年度 初回治療として選択すべき抗HIV薬の組合せ

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 PI ATV*2+rtv (AI) DRV+rtv (AI) INSTI RAL (BID) (AI)	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を組み合わせる場合は、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。
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)

初回治療の推奨処方キードラッグに関しては、DHHS ガイドラインに準拠して、平成 21 年度版から DRV+rtv, RAL を加えた。バックボーンの NRTI2 剤は、DHHS ガイドラインとは異なり、ABC/3TC を推奨処方

として残した。これは、日本人では欧米人に比べて TDF/FTC による腎障害が生じやすい可能性が危惧されたためである。しかし、ACTG 5202 試験の最終報告などによると、以下の2点に関して十分な注意が必要であり、推奨薬の表の中に明記した。(1)治療前の HIV RNA 量が 10 万コピー/ml を越える症例では ABC/3TC よりも TDF/FTC がより強く推奨されること。

(2) DRV+rtv、RAL との併用薬としては現時点では ABC/3TC には十分なデータがなく TDF/FTC が推奨されること。

また、平成 22 年度版では SQV+rtv を、平成 23 年度版では NVP と AZT/3TC を、初回治療推奨薬(代替薬)から削除した。これらはいずれも DHHS ガイドラインの変更に伴うものである。

③ 平成 21 年度版では、結核、C 型肝炎ウイルス(HCV)との重複感染がある場合の治療に関して、新たな章を設けた。これは、結核、HCV とも HIV 感染症に合併した場合には重要な予後規定因子となること、両疾患の治療薬剤が抗 HIV 薬との相互作用があること、などを重視したためである。それ以降も新知見を加え年度ごとにアップデートしている。

④ HIV の暴露対策に関しては、暴露後の予防内服に対して労災保険の保険給付として認められることとなったので、平成 22 年度版でその内容を記し、給付を受けるためにも暴露後の記録を文書で残すことの重要性を強調した。

⑤ 平成 23 年度では、ガイドライン全体として推奨評価の基準を記載した。下図のごとく、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

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

⑥平成 23 年度版より、改訂委員より利益相反の申告をしてもらい、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。

⑦ 平成 21 年度から、推奨処方エビデンスを参照できるウェブサイトを開示した。
(<http://www.haart-support.jp/evidence/index.htm>)。平成 21 年度ウェブサイト公開時点のトップページの内容を下図に示す。

平成21年度 推奨処方エビデンスとなる臨床試験

	TDF/FTC	ABC/3TC
EFV	GS934 NEJM 2006; 354:251-280 図1	CNA30024 (ABCのQD vs BID) CID 2004; 39:1038-1046 図2 CNA30021 J AIDS 2005; 38:417-425 図3
ATV/r	ALERT AIDS Res Ther 2008; 5:5 図4 CASTLE Lancet 2008; 372:646-655 図5 BATON HIV Clin Trials 2008; 9:213-224 図6	SHARE HIV Clin Trials 2008; 9:152-163 図7
LPV/r	M02-418 (LPV/r の QD vs BID) J AIDS 2006; 43:153-160 図8 GEMINI J AIDS 2009; 50:367-374 図9 CASTLE HEAT	HEAT 15th CROI 2008; Poster 774 図10 KLEAN
FPV/r	ALERT	KLEAN Lancet 2006; 368:476-482 図11 SOLO Clin Ther, 2006; 28: 745-754 図12

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。青字は単独試験。

それ以降、不定期ではあるが重要な知見が発表されるたびに改訂を行った。

平成 22 年度、23 年度には診療の参考となるその他の臨床試験を加え、さらなる充実を図った。平成 23 年 3 月時点でのトップページは以下ようになり、閲覧できる臨床試験総数は 13 に増加した。

平成23年度 推奨処方エビデンスとなる臨床試験

	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 2006; 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)
- ・ キドドラッグ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薬と心筋侵害のリスク評価 (D: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。現実には、このガイドライン発行直後には研究班のホームページ閲覧数が上昇しており、広く利用されていると考えられる。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くため、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

Chen H, Piechocka-Trocha A, Miura T, Brockman MA, Julg BD, Baker BM, Rothchild AC, Block BL, Schneidewind A, Koibuchi T, Pereyra F, Allen TM, & Walker BD. Differential neutralization of human immunodeficiency virus (HIV) replication in autologous CD4 T cells by HIV-specific cytotoxic T lymphocytes. *Journal of Virology* 83: 3138-3149, 2009

鯉淵智彦、抗 HIV 治療の開始時期と抗 HIV 薬の組み合わせ。 *BIO Clinica* 24(7): 31-35, 2009

Koga M, Kawana-Tachikawa A, Heckerman D, Odawara T, Nakamura H, Koibuchi T, Fujii T, Miura T, Iwamoto A. Changes in impact of HLA class I allele expression on HIV-1 plasma virus loads at a population level over time. *Microbiol Immunol.* 54(4):196-205, 2010

鯉淵智彦、現在の抗 HIV 治療のガイドライン 日本エイズ学会誌 12(3): 129-136, 2010

Nakamura H, Miyazaki N, Hosoya N, Koga M, Odawara T, Kikuchi T, Koibuchi T, Kawana-Tachikawa A, Fujii T, Miura T, Iwamoto A. Long-term successful control of super-multidrug-resistant human immunodeficiency virus type 1 infection by a novel combination therapy of raltegravir, etravirine, and boosted-darunavir. *J Infect Chemother. J Infect Chemother.* 17(1):105-10, 2011

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

今井健太郎、菊地正、鯉淵智彦、古賀道子、中村仁美、三浦聡之、藤井毅、岩本愛吉：ニューモシスチス肺炎と肺ノカルジア症を合併した AIDS 患者の一例。第 58 回日本感染症学会東日本地方会学術集会、東京、2009 年 10 月

鯉淵智彦、今井健太郎、菊地正、古賀道子、中村仁美、三浦聡之、藤井毅、岩本愛吉 HAART 導入 1 年半後に CD4 数の減少を来たし、Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL) と診断された一例。第 23 回日本エイズ学会学術集会・総会、愛知、2009 年 11 月

立川 (川名) 愛、中山香、古賀道子、鯉淵智彦、小田原隆、藤井毅、岩本愛吉、日本人集団における HIV 特異的細胞性免疫応答の解析。第 23 回日本エイズ学会学術集会・総会、愛知、2009 年 11 月

菊地正、古賀道子、鯉淵智彦、今井健太郎、中村仁美、三浦聡之、小田原隆、藤井毅、岩本愛吉、ART 初回導入した ABC、TDF 使用症例の血清脂質の経時的変化について。第 23 回日本エイズ学会学術集会・総会、愛知、2009 年 11 月

今井健太郎、菊地正、鯉淵智彦、古賀道子、中村仁美、三浦聡之、藤井毅、岩本愛吉、AID 合併ニューモシスチス肺炎治療中におけるサイトメガロウイルスアンチゲネミア値の臨床的意義に関する検討。第 84 回日本感染症学会総会、京都、2010 年 4 月

鯉淵智彦、今井健太郎、菊地正、古賀道子、中村仁美、三浦聡之、藤井毅、岩本愛吉：HIV 感染者に対する HBV ワクチン接種の効果について。第 84 回日本感染症学会総会、京都、2010 年 4 月

安達英輔、清水少一、今井健太郎、菊地正、宮崎菜穂子、古賀道子、中村仁美、鯉淵智彦、三浦聡之、藤井毅、岩本愛吉、ニューモシスチス肺炎治療中に発症した播種性の AIDS 症例。第 59 回日本感染症学会東日本地方会学術集会、東京、2010 年 10 月

菊地正、堀本研子、藤井毅、安達英輔、今井健太郎、清水少一、古賀道子、中村仁美、鯉淵智彦、立川 (川名) 愛、三浦聡之、河岡義裕、岩本愛吉、HIV 感染者における 2009 パンデミックインフルエンザ (H1N1) ワクチン接種後の中和抗体価の推移。第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2010 年 11 月

菊地正、清水少一、古賀道子、安達英輔、今井健太郎、宮崎菜穂子、中村仁美、鯉淵智彦、三浦聡之、藤井毅、岩本愛吉、テノホビルの骨代謝に及ぼす影響。第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2010 年 11 月

菊地正、安達英輔、清水少一、古賀道子、今井健太郎、宮崎菜穂子、中村仁美、鯉淵智彦、三浦聡之、小田原隆、藤井毅、岩本愛吉、ART 初回導入後の血清脂質の長期的な変化について。第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2010 年 11 月

今井健太郎、安達英輔、菊地正、清水少一、古賀道子、中村仁美、三浦聡之、鯉淵智彦、藤井毅、

岩本愛吉、メフロキンと HAART の併用療法にて軽快した AIDS 関連進行性多巣性白質脳症の 1 例。第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2010 年 11 月

安達英輔、今井健太郎、菊地正、清水少一、古賀道子、中村仁美、三浦聡之、鯉渕智彦、藤井毅、岩本愛吉、抗 HIV 治療の導入直後に発症したニューモシスチス肺炎の 1 例。第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2010 年 11 月

谷麗君、立川（川名）愛、椎野禎一郎、細谷紀彰、鯉渕智彦、藤井毅、三浦聡之、杉浦互、岩本愛吉、配列特異的オリゴプローブを用いた HIV-1 薬剤耐性変異検出法の開発。第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2010 年 11 月

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、鯉渕智彦、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、鯉渕智彦、藤井毅、岩本愛吉、HIV 感染症に合併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、鯉渕智彦、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 HBe-Ab および HBe-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、鯉渕智彦、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

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

- ① 我が国において数多くの血友病患者が輸入血液製剤による HIV 感染被害を被って以来、約 30 年の時間が過ぎようとしており、また、被害者による民事訴訟——損害賠償請求が和解という形で一定の決着を迎えてからも、15 年の時日が経過した。しかしながら、本件が血友病患者に与えた影響は身体的側面にとどまらず、心理的側面においてなお、現在に至るまでむしろ強まりさえしながら継続しており、それは、社会的「負債」とさえ表すべき重い課題となっている。本研究は、いわゆる「薬害エイズ」がもたらした状況を改めて分析・検討することにより、被害者と社会との関係性の改善に寄与しようとした。
- ② 抗 HIV 薬の服薬は抗 HIV 療法の中で重要な位置を占めているが、服薬の確実性と継続は患者に大きなストレスを与えている。特に血友病患者は HAART が長期に行われていることから、非血友病患者との比較を行うことで、現在、血友病患者が抱えている、服薬に関する問題点を明らかにすることを目的とした。方法は以下の通り。第一次調査として、2010 年 2～7 月、ブロック拠点病院 4 施設に通院する患者を対象にアンケート用紙を配布し、年齢、性別、HIV-RNA 量、CD4 陽性細胞数、副作用等について調査を行った。また追加調査として、2011 年 7 月、HIV 訴訟原告団を通じてアンケート調査用紙を配布した。第一次のアンケート配布枚数は 319 枚、回収は 294 枚で回収率は 92.2%であった。第二次調査の配布枚数は 249 枚、回収は 30 枚で回収率は 12.0%であった。合計の内訳は血友病患者 58、非血友病 266 であった。今回調査対象となった血友患者群は平均約 12 年間の服薬期間があり、現在の組み合わせでの治療期間は平均 4 年間であった。ウイルス量は良好にコントロールされていたものの、非血友病群に比べて、CD4 陽性細胞数は全体的に低い傾向にあった。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血友病患者群が 55%、非血友病患者群が 48%と血友病患者群の方が高かった。副作用では過去に服用していた d 剤服用によると思われる「お腹が出る」「手足のやせ」「乳酸値の上昇」や長期服薬によると思われる「肝機能障害」「食欲不振」の頻度が血友病患者群に特徴的に高い傾向が見られた。d 剤中止後も副作用の回復が見られていないことが伺われた。過去 1 ヶ月以内の飲み忘れについては非血友病患者群に比べて血友病患者群の服薬率が低い傾向にあったが、治療への影響は特に認められなかった。服薬を続けるための条件について比較したところ、「自分の意志」「副作用の軽減」について血友病患者群が高く、新薬による副作用軽減が治療継続の動機となっていることが伺われた。服薬を困難にする理由について比較したところ、「副作用が強い」「一回量が多い」「食後・食間に気をつかう」について血友病患者群が高く、新薬による負担軽減は見られるものの、依然副作用が問題となっている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

- ① 「薬害エイズ」によって血友病患者にもたらされた社会的「負債」を分析し、その解消に寄与すること。
- ② 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、服薬率並びに服薬を継続するための条件等について、血友病患者と非血友病患者とに分けて比較検討を実施した。

研究方法

- ① 過去の状況（文献等を含む）の検証、研究協力者との討議検討、当事者、関係者への聞き取りなどを行ない、「負の遺産」の実状を追究する。
- ② 第一次調査として、2010 年 2～7 月、ブロック拠点病院 4 施設に通院する患者を対象にアンケート用紙を配布し、年齢、性別、HIV-RNA 量、CD4 陽性細胞数、副作用等について調査を行った。また追加調査として、2011 年 7 月、HIV 訴訟原告団を通じてアンケート調査用紙を配布した。第一次のアンケート配布枚数は 319 枚、回収は 294 枚で回収率は 92.2%であった。第二次調査の配布枚数は 249 枚、回収は 30 枚で回収率は 12.0%であった。合計の内訳は血友病患者 58、非血友病 266 であった。

研究結果

- ① 2010 年 4 月に「全国ヘモフィリアフォーラム」が開催され、この際、来日した WFH（世界血友病連盟）マーク・スキナー会長、アリソン・ストリート副会長と HIV 感染被害に関する位置づけ、認識に関する意見交換を行なった。また、大阪医療センターにおいては、大阪原告団との協同による遺族相談窓口開設が計画されており、これに合わせて、特に遺族当事者との意見交換を慎重に進めつつある（図 1～7）。

**社会的「負の遺産」
→社会的「負債」**

- * その後、西田は複数の当事者（大阪HIV訴訟原告団）との面談の機会を持ち、意見交換を行なって誤解の解消に努めることにより、相互に一定の理解を得るとともに、併せて新たな問題点も見出された。
- * 今後は、「『薬害エイズ』によって血友病患者にもたらされた社会的『負債』」と表記する。

20100528 課題克服班会議

図 1

当事者による「薬害エイズ」の把握

- 元東京HIV訴訟原告団副代表・大平勝美氏（社会福祉法人 はばたき福祉事業団 理事長）の言葉。
- 「薬害と言うより、殺人的医療。」
- 「被害責任について国・当該製剤を扱う製薬会社・医療者への裁判提起を検討した。しかし、感染の心配はない、告知はしないと言っていた医療者に関しては、カルテや投与製剤特定などで医療者の協力を必要として提訴から保留という形で外した。」

20100528 課題克服班会議

図 2

- ただし、被害者のもつ怒りの強い対象は医療者で、長く患者・家族の心に刻まれている。救済提訴を未だしない被害者や遺族は、医療者の責任が問われないなら無駄という姿勢の被害者がいる。」

※「薬害エイズ被害者の現状と未来」（2008年度エイズ学会誌の「特集：我が国におけるHIV感染血友病患者の現状と課題」）より

20100528 課題克服班会議

図 3

**感染被害の位置づけにおける
日本とWFHの相違点**

- 日本＝産・官・学の癒着。殺人的医療。
- WFH＝tragedy あるいは AIDS crisis

The impact of HIV was particularly devastating, with large numbers of patients around the world being infected in the period 1979-1985.
(WFHのウェブサイトより)

20100528 課題克服班会議

図 4

- 日米での様々な条件、経緯の違いはあるにせよ、彼我の認識は大きく異なっており、それは、日本の被害当事者に社会的「負債」を背負わせる一因を形作っているかもしれない。

20100528 課題克服班会議

図 5

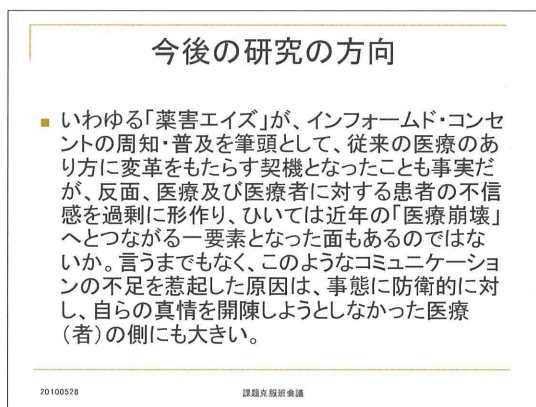


図 6

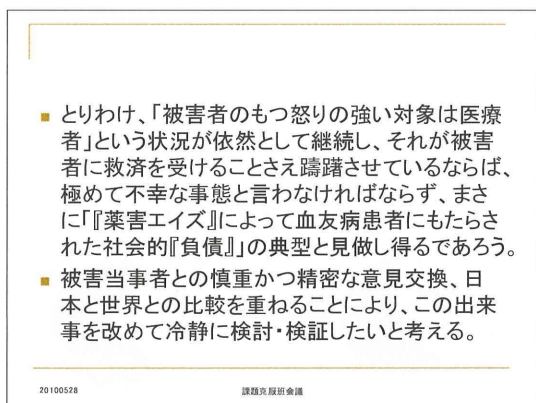
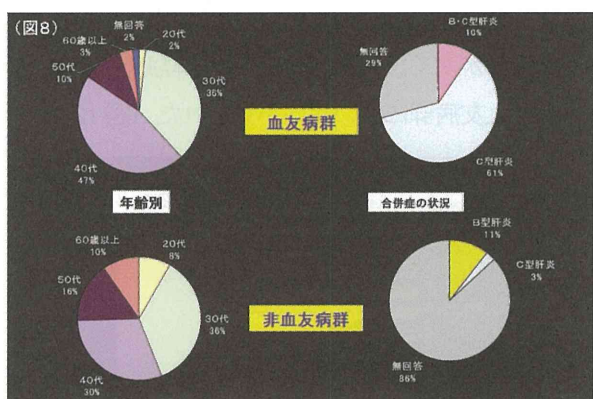
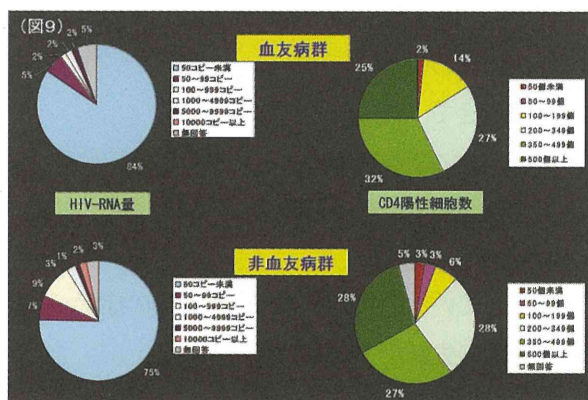


図 7

② 血友病は 30~40 歳代が全体の 83% を占めていた。C 型肝炎を合併する患者は 61% であり、そのうち B 型肝炎にも感染している患者は 10% であった。非血友病群の B 型肝炎合併頻度は 11% であった (図 8)。



血友病ではウイルス量 50 コピー以下の患者が 84%、50~99 コピーの患者が 5% であった。治療は良好に経過しているものと思われた。CD4 陽性細胞数は血友病群の方が全体的に低い傾向にあると思われた (図 9)。

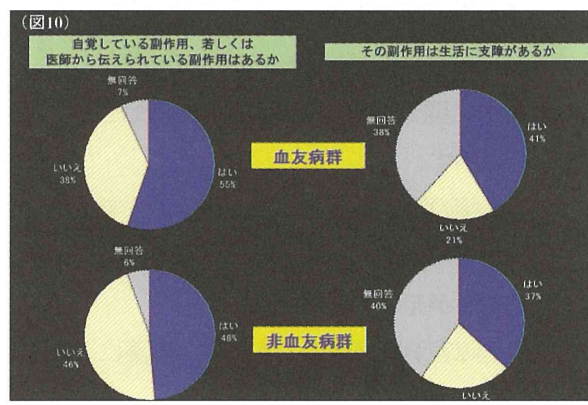


治療開始からの平均服薬期間は血友病群が 141.2 ヶ月、非血友病群が 38.4 ヶ月。現在の治療開始からの期間は血友病群が 48.0 ヶ月、非血友病群が 25.0 ヶ月であった。主な組み合わせは、EZC, ATV7 例、TVD, RAL5 例、EZC, RAL4 例であった (表 1)。

(表 1)

	平均服薬期間(月)		組み合わせ(血友病群)	
	治療開始~	現在の治療開始~	組み合わせ	患者数
血友病群	141.2 (10 - 252)	48.0 (1 - 168)	1 EZC, ATV	7
			2 TVD, RAL	5
			3 EZC, RAL	4
非血友病群	38.4 (0 - 180)	25.0 (0 - 132)	4 AZT, FPV, RTV	2
			5 AZT, LPV, r	2
			6 EZC, ATV, RTV	2
			7 NEV	2
			8 TVD, ATV, RTV	2
			9 TVD, EFV	2
			10 TVD, ETR, RAL	2
			11 TVD, LPV, r, RAL	2

患者が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血友病群が 55%、非血友病群が 48% であり、血友病群の方が高かった。副作用が生活に支障があると答えた患者は両群ともに約 40% で大きな差はなかった (図 10)。記載された主な意見を以下に示す。



- ・朝 7 時服薬開始後すぐにたんが出て、体がだるくなる。3 時を過ぎるとだるさがなくなる。
- ・いつ下痢をしたくなるかわからないため、トイレに困る。大腸の辺がゴロゴロいう。

- ・運動をすると乳酸値が上がるため体重のコントロールが難しい。
- ・顔がやせて、外に出づらい
- ・下痢。外にでる時不安。
- ・下痢をしやすくなったので、外出を見合わせることもある。
- ・就業していない状況であるので、今の症状が続くと将来の生計が不安である。
- ・腎不全のためシャント施術をし、透析開始予定。
- ・ゼリット、ストックリン、クリキシバンを服用していた時は、日常生活に支障があった。それから考えれば、現在の組み合わせはまだマシなほうである。
- ・服用後は外出しづらい。空腹時に飲むと特にボーッとしてみんどいです。
- ・便の回数(下痢)が多いので、外出時にこまります。
- ・めまい 目覚め時、部屋が回っている気がする。まっすぐ歩けない。

副作用では血友病群で「お腹が出る」「手足のやせ」「乳酸値の上昇」「肝機能障害」「食欲不振」等の頻度が高かった。また、血友病患者特有に見られるPIによると思われる「関節内出血」は7名から回答があった(表2)。

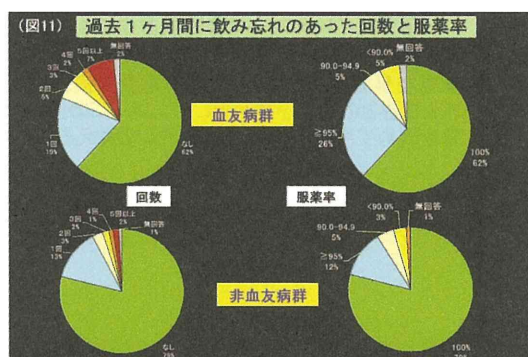
(表2) 自覚している副作用、若しくは医師から伝えられている副作用の内訳

	血友病群		非血友病群			血友病群		非血友病群	
	患者数	%	患者数	%		患者数	%	患者数	%
下痢	13	24.1%	55	20.7%	手足のやせ	10	18.5%	13	4.9%
中性脂肪	11	20.4%	42	15.8%	黄疸	0	0.0%	12	4.5%
体がだるい	5	9.3%	38	14.3%	肝機能障害	4	7.4%	10	3.8%
体重が増える	13	24.1%	36	13.5%	血液障害	3	5.6%	9	3.4%
血圧が下がる	5	9.3%	35	13.2%	尿酸値の上昇	4	7.4%	6	2.3%
吐き気	7	13.0%	33	12.4%	食欲不振	6	11.1%	5	1.9%
発疹	5	9.3%	26	9.8%	嘔吐	1	1.9%	4	1.5%
関節内出血	9	16.7%	19	7.1%	乳酸値	7	13.0%	3	1.1%
腎臓病	7	13.0%	18	6.8%	肺炎	2	3.7%	1	0.4%
吐き気	10	18.5%	17	6.4%	月経異常	0	0.0%	0	0.0%
発熱	7	13.0%	17	6.4%	関節内出血	7	13.0%	0	0.0%
頭痛	2	3.7%	15	5.6%	腎臓病	6	11.1%	0	0.0%
手足のしびれ	3	5.6%	13	4.9%	その他	7	13.0%	22	8.3%

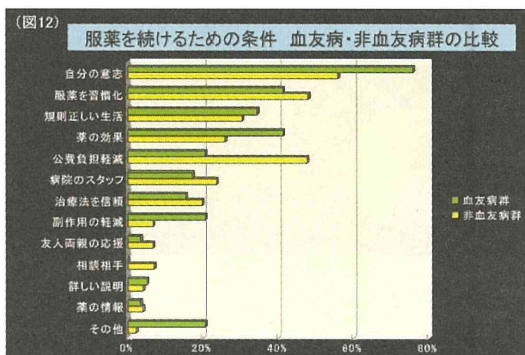
副作用に関する自由記載欄に書かれた主な意見を以下に示す。

- ・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。
- ・顔のやせが元にもどらない。
- ・肝機能障害が肝硬変によるものか服薬によるものかが分からない。
- ・肝機能の悪化
- ・今後どのような副作用が出るのか心配です。
- ・副作用を気にしなくてもいい薬があれば変更したいです。

- ・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。
 - ・長期服用するとどうなるのか?
 - ・乳酸アシドーシスなどの症状が悪化した場合、使用している薬剤を中止する以外の選択肢が欲しい。
 - ・頻回な下痢や腹部痛とNFVとの関連性が不安である。
 - ・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。
 - ・骨(骨密度や骨粗しょう症等)との関連性。
- 過去1ヶ月以内の飲み忘れについては服薬率100%の患者は62%、95%以上の患者は26%であった(図11)。

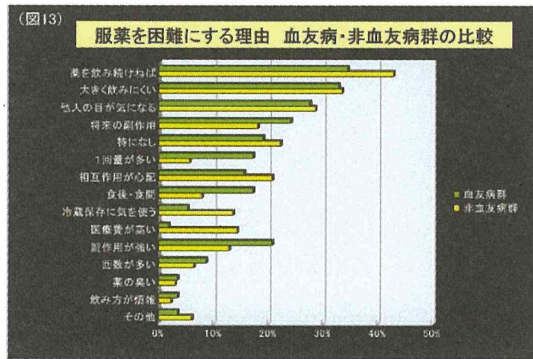


服薬を続けるための条件では、自分の意志、服薬を習慣化、薬の効果、規則正しい生活が上位を占めた。血友病群と非血友病群を比較したところ、「自分の意志」「薬の効果」「副作用の軽減」は血友病群が高く、「公費による負担軽減」については、血友病群に低い傾向が見られた(図12)。



服薬を困難にする理由では、薬を飲み続けねばならない、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、副作用が強い、が上位を占めた。血友病群と非血友病群を比較したところ、「副作用が強い」「一回量が多い」「食後・食間に気をつかう」「将来の副作用が心配」「回数

が多い」が血友病群で高かった (図 13)。



今回の調査に関する意見等について自由記載欄に書かれた主な内容を以下に示す。

- 一度服用をはじめてしまったら、やめられないというのは本当なのか。嘘の可能性があるなら押し付けたくないでほしい。私は、一時の気の迷いから服用を始めてしまったが、やめられるものならやめたい。一生薬を飲み続けるというのがどれだけストレスなのか医師は理解していないのでは？
- 10年以上前より心臓不整脈出ている。ここ数年は、頭痛が眠っている最中に起きる。頭痛で目が覚める。
- HIV が治る薬がほしい！
- NRTI の新しい薬が一向に出ない。耐性や副作用で続けるのが困難になってくるので将来絶望的。
- 医者から正しい情報を聞けることが一番。
- 薬の色・形が特異な為 人前では飲みづらい。
- 薬の色や大きさを工夫できないか？大きくてオレンジや青などハデな色で人に目立ちやすく「何の薬？」とおどろかれることもある。
- 下痢の副作用は大変つらいので、なくなるといいです。
- 長期服用による副作用がこれからでてくるのか？すでに血圧の上昇などがそうなのか？気になります。
- 腹部症状発現と体重減少が心配である
- 服薬継続のために病との向きあい、死生観・人生観を考える機会が必要。

考察

- これまでの経緯を踏まえ、「負の遺産」を「負債」と変更し、研究の主題を『「薬害エイズ」によって血友病患者にもたらされた社会的『負債』』と変更した。特に世界的な血友病患者の HIV 感染被害に対する位

置げくと、日本におけるそれとの大きな懸隔が実感された。このような相違が生じた背景・理由の解明は、将来における医療のあり方にとっても重要と考えられる。

- 今回調査対象となった血友病患者群は平均約 12 年間の服薬期間があり、現在の組み合わせでの治療期間は平均 4 年間であった。ウイルス量は良好にコントロールされていたものの、CD4 陽性細胞数は血友病群の方が全体的に低い傾向にあったことから、治療開始時の CD4 陽性細胞数が低かったことが要因の一つであると思われた。HIV 感染症治療が良好に行われていても免疫機能の改善につながることの難しさが伺われた。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血友病患者群が 55%、非血友病患者群が 48%と血友病患者群の方が高かったが、生活への支障については血友病患者群が 41%、非血友病患者群が 37%と大きな差は認められなかった。副作用では過去に服用していた d 剤服用によると思われる「お腹が出る」「手足のやせ」「乳酸値の上昇」や長期服薬によると思われる「肝機能障害」「食欲不振」、PI によると思われる「関節内出血」の頻度が血友病患者群に特徴的に高い傾向が見られた。d 剤中止後も副作用の回復が見られていないことが伺われた。過去 1 ヶ月以内の飲み忘れについては非血友病患者群に比べて血友病患者群の服薬率がやや低い傾向にあったが、治療への影響は特に認められなかった。服薬を続けるための条件について比較したところ、「自分の意志」「副作用の軽減」について血友病患者群が高く、新薬による副作用軽減が治療継続の動機となっていることが伺われた。服薬を困難にする理由について比較したところ、「副作用が強い」「一回量が多い」「食後・食間に気をつかう」について血友病患者群が高く、新薬による負担軽減は見られるものの、依然副作用が問題となっていることが明らかとなった。「薬を飲み続けなければならない」とする理由が非血友病群に比べて低かったのは、平均服薬期間が血友病群で約 10 年と長期に服薬が行われていることが要因の一つではないかと思われた。新薬の登場により負担は軽減し、将来に対する展望も過去に比べると改善されていると思われた。しかし、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

っている可能性は否定できない。今後、新薬が登場することで、患者の生活環境が変化し、より一層の血友病患者の QOL 向上を期待したい。

(倫理面への配慮)

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。

結論

- ① 当事者と医療従事者との相互理解が乏しければ、不必要な摩擦をも惹き起こしかねない。血友病患者の HIV 感染被害の本質を捉え直す検証作業により、当事者に真に益する形での医療を将来的に構築すべきである。
- ② 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。

健康危険情報

該当なし

知的財産権の出願・登録状況

該当なし

研究発表

口頭発表

栗原健、畝井浩子、佐藤麻希、高橋昌明、吉野宗宏、西田恭治、白阪琢磨、抗 HIV 薬の服薬と副作用等に関するアンケート調査結果（血友病患者と非血友病患者との比較）。第 65 回国立病院総合医学会、岡山、2011 年 10 月

7

HIV検査相談所におけるHBVの分子学的研究

研究分担者：杉浦 亙（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）

研究協力者：藤崎誠一郎（元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
研究員（現国立感染症研究所インフルエンザセンター 研究官））

伊部 史郎（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）

横幕 能行（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）

渡部 綱正（名古屋市立大学医学部付属病院 講師）

研究要旨

HBV は性交渉によって伝播することが知られており、HIV-1 感染者においても HBV の合併感染が報告されている。本研究では HIV-1 感染者における HBV の合併状況を明らかにすることを目的に国立病院機構名古屋医療センターを受診した新規 HIV/AIDS 診断症例について HBV 感染の有無とそのジェノタイプの調査を実施した。2003 年から 2011 年までの新規 HIV/AIDS 感染者 912 症例について調査を行った。その結果 72 例（7.9%）に HBsAg 陽性が確認できた。これら 72 例は全て日本人の男性同性間性交渉者（Men who have Sex with Men: MSM）であった。72 例中 54 例についてゲノム解析が可能であった。系統樹を基にジェノタイプを判定したところ、45 例が A、7 例が C、2 例が A/G 重複もしくはリコンビナントであり、MSM 集団においてジェノタイプ A による感染拡大が継続している事が確認された。また系統樹上でジェノタイプ A は遺伝子的に近縁な集団を形成しており、tMRCA 解析でも現在感染が拡大しているジェノタイプ A 株の起源が新しい事が推測された。HBV ジェノタイプ A は他の HBV ジェノタイプと比べて慢性化する率が高いと報告されていることから、HBV 感染拡大を防止する策が求められる。

研究目的

日本では従来 B 型肝炎ウイルス（Hepatitis B Virus: HBV）は輸血および母子感染によって伝播していた。しかし、これらの感染経路に対する有効な予防策がとられた結果、HBV 感染の疫学は急速に変わりつつある。今日 HBV は性感染症として主に性交渉を介して伝播しており、HIV-1 感染者の中には HBV に合併感染している例が散見される。我々は HIV-1 感染者における HBV の伝播状況を調べるために、HIV/HBV 合併感染者の HBV および HIV のジェノタイプ解析を行った。

研究方法

対象：独立行政法人国立病院機構名古屋医療センターを受診した新規 HIV/AIDS 診断症例のうち HBV 抗体検査陽性の症例を対象とした。

解析方法：解析に使用した HBV および HIV-1 の遺伝子領域 HBV ゲノム全長は L-fragment (3167 bps) と S-fragment (624 bps) の 2 本に分割して nested

PCR にて増幅した。ウイルスの核酸は、MagnaPure (Roche) を使用して血漿から抽出した。1st および nested PCR に用いたポリメラーゼはそれぞれ LA Taq (Takara), PRIME STAR HS DNA polymerase (Takara) である。HIV-1 については gag p17 (396bps), pol (1117bps), and env C2V3 (222bps) の 3 領域を nested PCR にて増幅した (図 1)。

RT-PCR および nested PCR に用いたポリメラーゼはそれぞれ SuperScript II for long template (Invitrogen), PRIME STAR HS DNA である。PCR 産物は MultiScreen HTS PCR (Millipore) を用いて精製した。精製した PCR 産物は BigDye ver. 3 でラベリング反応を行った後、Sephadex G-25 (GE healthcare) で精製した。塩基配列は ABI 3130 (Applied Biosystems) を用いて決定した。

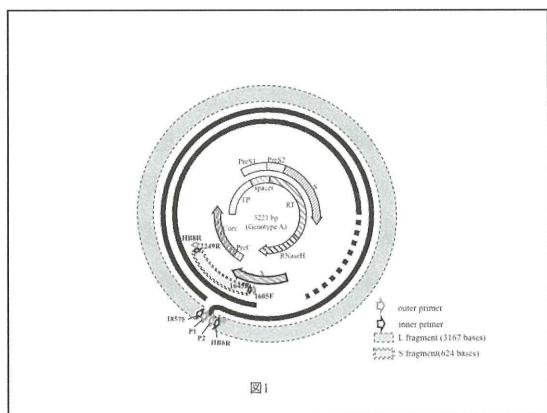


図1

系統樹解析とジェノタイプ判定：塩基配列はソフトウェア MEGA4 を使用して Clustal W プログラムによるアライメント処理を行った後に系統樹を作成した。Evolutionary distances は maximum composite likelihood 法、系統樹は neighbor-joining 法、replication 1,000 回の条件で計算した。また、系統樹に標準株の塩基配列を入れて解析することで、ジェノタイプ判定の基準とした。HBV の標準株塩基配列は NCBI、HIV-1 標準株の塩基配列は Los Alamos のウェブサイトから入手した。さらに、2001 年に東京大学医科学研究所の鯉淵等が報告した HIV/HBV 合併感染症例の HBV 配列を入手し名古屋で採取された配列との類縁関係について解析した。収集した HBV 配列から各ジェノタイプの発生年代 (time of the most recent ancestor: tMRCA) を類推するために Bayesian Markov chain Monte Carlo (MCMC) 法による解析を行った。平成 23 年度からは EIA によるジェノタイプングに切り替えて解析を行った。ジェノタイプ G の重複感染・リコンビナントの確認にはジェノタイプ G 特異的なプライマーを新たに設計して、増幅と配列解析を行った。

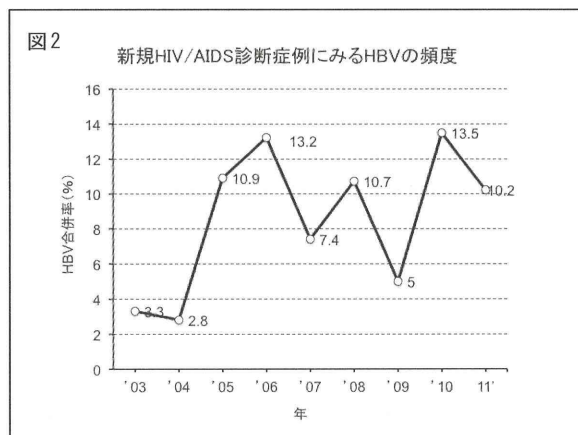
(倫理面への配慮)

本研究は名古屋医療センターの臨床研究倫理委員会において承認されている。研究の実施に当たっては疫学研究に関する倫理指針 (平成 19 年 8 月 16 日改定) で定めた倫理規定等を遵守する。

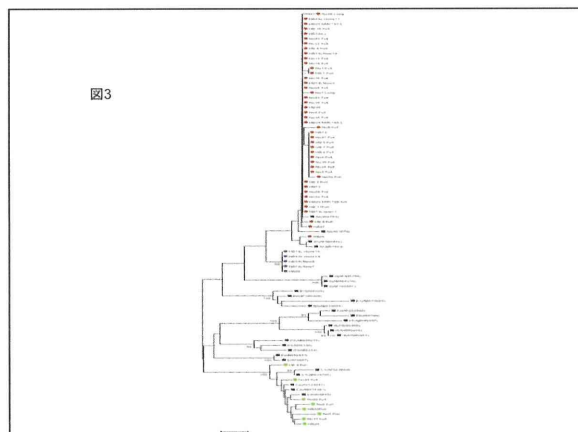
研究結果

2003 年から 2011 年の 9 年間に独立行政法人国立病院機構名古屋医療センターを受診した新規 HIV/AIDS 症例は 912 例であり、そのうち 72 例 (7.9%)

が HBsAg 陽性であった。年単位での HIV/HBV 重複感染例検出率は、2003 年 3.1%、2004 年 2.7% と低く、2005 年以降はバラツキがあるものの 5~12% と高い頻度で推移している (図 2)。



遺伝子配列解析が行われた 54 例は全員日本人 MSM であった。HBV の血中ウイルス量は、108.8 以上が 20 例、101.8~108.8 が 19 例、101.8 未満が 2 例であった。系統樹に基づいて HBV のジェノタイプを判定した結果、A が 45 例、C が 7 例、A/G リコンビナントが 2 例であった (図 3)。



ジェノタイプ判定結果は、EIA 法による判定結果と一致していた。また、ジェノタイプ C に分類されたサンプルは互いの遺伝子距離が遠い集団を形成していたのに対し、ジェノタイプ A の集団は遺伝子距離が極めて近い関係にあった。このことから、HBV ジェノタイプ A はある特定の集団において、短期間に感染が拡大した可能性が考えられた。一方、HIV-1 のサブタイプは全て B であった。次に、名古屋で検出された HBV の塩基配列と、2001 年に東京で報告されている HBV の塩基配列を用いて作成した系統樹では、名古屋の HBV ジェノタイプ A 集団と遺伝子距離の極めて近縁な集団が形成された (図 4)。