

201124016A・B

厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業

エイズ対策研究事業の企画と 評価に関する研究

平成23年度総括研究報告書
平成21-23年度総合研究報告書

研究代表者

木村 哲

東京通信病院 病院長

平成24年3月

目 次

H23 総括研究報告書	1
参考資料 1：エイズ対策研究事業研究計画ヒアリング会プログラム	7
参考資料 2：エイズ対策研究事業研究成果発表会プログラム	9
H23 研究成果の刊行に関する一覧表	13
H23 研究成果の刊行物・別刷	
論文別刷り 4 編	15
研究成果刊行物：エイズ対策研究事業研究成果抄録集	37
H21-23 総合研究報告書	187
H21-23 研究成果の刊行に関する一覧表	193
H21-23 研究成果の刊行物・別刷	
論文別刷り 14 編	195

エイズ対策研究事業の企画と評価に関する研究

研究代表者 木村 哲（東京通信病院 病院長）

研究要旨

本研究は、厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業が適正且つ円滑に実施されることを目的とし、我が国で必要とされる研究の方向性や研究課題などにつき検討し提案すると共に、現在、エイズ対策研究事業として行われている研究のスムーズで効率的な推進のための調整と評価の支援を行うものである。特に事前から中間・事後に至る一貫した企画・評価システムを確立することにより、限られた研究リソースが有効、適正かつ円滑に活用されるよう検討した。

平成 20 年度までは全ての研究課題を対象に、毎年度、6 月に「エイズ対策研究事業研究代表者会議」（研究計画ヒアリング会）を開催し、評価委員のコメントに対する対応を確認すると共に、研究者同士の情報と意見の交換をする場としてきた。ヒアリング会は研究の重複や間隙の発生防止につながり有益であるが、3 年目の研究班は既に研究の方向性が定まっていると考えられることから、平成 21 年度からは 1 年目と 2 年目の研究班のみを対象とし、討議時間を長くした。平成 24 年度からはさらに簡素化し、1 年目の研究班のみを対象として開催することとなった。

年度末の 2 月の「研究成果発表会」は、従来、全課題を口頭発表の対象としていたが、平成 21 年度から 2 年目、3 年目の研究班のみを対象とし、1 年目の研究班は文書で評価することとした。これにより各研究代表者からの研究成果報告を聴取し、必要な助言・支援と意見調整のための時間が十分とれるようになった。

また、事前評価、中間・事後評価に係わる作業の効率化を図るため、平成 22 年度から電子化データによる評価方法を採用した。同時に、それぞれの評価は評価委員の負担軽減と評価の適正化をはかるため、評価委員の専門性を考慮した分担制を導入した。

非加熱血液凝固因子製剤の輸注により HIV、HCV に感染した血友病患者等においては、感染後約 30 年が経過し、健康状態が懸念される事例が増えている。そこで、当班が中心となり関連する諸研究班（他事業による研究班を含む）と東京原告団代表、大阪原告団代表等による「合同会議」を立ち上げ、平成 22 年度に 2 回、同 23 年度に 1 回開催し、重症者等の実態を把握し、医療連携・支援について協議した。

平成 23 年度には新たに、医療機関における的確な HIV 抗体検査促進に向けた戦略や抗 HIV 療法の長期化にかかわる医療体制・医療連携・地域医療の現状の評価と今後の在り方などを検討する「検査・医療体制検討会議」を 2 回、MSM の感染予防のための「MSM 普及啓発検討会議」を 1 回開催し、協議内容を厚生労働省健康局疾病対策課に報告した。また、「エイズ対策研究事業」にかかる研究報告書等の電子ライブラリーを作成・可視化し、多くの関係者が研究成果を共有し、活用できるようにした。

このように本研究は一般の研究班と異なり、研究班間の調整、評価の支援、新規研究の方向性の呈示、研究成果の可視化などを検討・実践するものであり、独自性の高い研究である。併せて、各研究班の倫理性を監視した。

研究協力者

山本 暖子（東京通信病院 経営管理課）

A. 研究目的

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

B. 研究方法

本研究代表者は HIV 感染症とエイズの臨床と基礎研究の経験を生かし、事前評価委員会、中間・事後評価委員会の 2 委員会および厚生労働省健康局疾病対策課（以下、疾病対策課と略す）と連携し、また国内外の有識者の意見を聴取し、以下の項目を実施した。

- 1) 世界の HIV 研究の動向や、有識者の意見を参考に日本における研究の方向性、施策の方向性を検討し、そこから得られた方向性に基づき次年度の新規課題などにつき提案する（平成 21～23 年度）。
- 2) 毎年度 6 月にエイズ対策研究事業研究代表者会議（ヒアリング会）を開き、研究計画について評価委員ならびに各研究代表者間の意見交換を行う。1 年目及び 2 年目の研究課題を対象とし、各研究班の研究の範囲と方向性を吟味し、エイズ対策研究事業の総合的発展を目指したアドバイスをする。併せて、各研究班に関する評価委員のコメントに対する研究代表者の対応策を確認する（平成 21～23 年度）。

- 3) 毎年度 2 月に研究成果発表会を開き評価委員による評価の取りまとめを支援する。口頭発表は 2 年目及び 3 年目の研究課題に限るが、研究成果発表会に際しては全研究班の成果の抄録集を作成し、拠点病院等関係者に配布する（平成 21～23 年度）。
- 4) 研究計画や研究成果の事前評価、中間・事後評価では評価委員の専門性を考慮しつつ、評価の分担（割振）を疾病対策課と協議し決定する（平成 21～23 年度）。
- 5) 関連諸研究班間の調整を行い、血液製剤による HIV 感染者等の医療連携を促進するため、重症者、特殊治療を必要とする患者に係わる医療連携を推進する。このために「合同会議」を年 2 回開催する（平成 22～23 年度）。
- 6) 医療機関における的確な HIV 抗体検査促進に向けた戦略の企画、ならびに抗 HIV 療法の長期化にかかわる医療体制・医療連携・地域医療の現状の評価と今後の在り方などを検討する「検査・医療体制検討会議」を 2 回、MSM の感染予防のための「MSM 普及啓発検討会議」を 1 回開催し、検討結果を疾病対策課に報告する（平成 23 年度）。
- 7) 「エイズ対策研究事業」に関わる研究班の報告書等の電子ライブラリーを作成し、広く閲覧・活用できるようにする（平成 23 年度）。

倫理面への配慮

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

C. 研究結果

- 1) 国内外の動向と有識者によるエイズ対策研究事業に関する意見の収集・整理（平成 21～23 年度）
現在及び過去の研究代表者経験者、NGO 代表者などから意見を聴取し、エイズ対策研究事業の今後の研究の方向性、及びその成果の評価方法に関する情報、意見を収集した。これら有識者の意見で一致していたのは MSM 対策の重要性、緊急性であった。特に抗体検査の普及・促進による早期発見と早期治療の重要性が強調されていた。海外の情報では、2011 年 8 月に NEJM 365 (6) ; 493-505 に掲載された HPTN 052 Study の結果が非常に注目された。

感染者においてもエイズ発症者においても特に増加の著しい MSM に関する研究班及びエイズ発

症予防のための戦略研究班が平成 22 年度で終了するので、これらを継承できる新たな研究班の立ち上げが必要であることを提言し、実現できたことは成果であった。

平成 20 年度のものを含め、有識者のその他の意見の主なものは、次の通りであった。

- ・現在の研究課題数が多すぎるので、整理・再編する必要がある。
- ・基礎医学分野ではワクチン開発および新規治療薬開発の研究に力を入れるべきである。
- ・臨床医学分野では多施設協同試験ができる基盤の整備が必要である。
- ・医療機関における抗体検査のハードルを下げられないか検討すべきである。
- ・新型インフルエンザで自治体の検査体制が打撃を受けた。そのようなことで左右されない検査体制を検討すべきである。
- ・疫学・社会医学分野では事業化すべき課題が多数あるので、それらは早く事業化すべきである。
- ・研究成果の評価はその分野に造詣が深い人が行うべきである。

これらの意見をすぐ実現するには困難な要因も多いが、できるだけ取り入れる方向で、疾病対策課に提案し協議した。

研究計画および研究成果の評価に際し、評価委員全員が全課題を評価する方式を改め、評価委員の専門性を考慮し分担制で評価していただくよう提案し、平成 21 年度から実施されることとなり、評価の適正化も図られ、評価委員の負担軽減にもつながった。

2) エイズ対策研究事業研究代表者会議（ヒアリング会）の開催・運営（平成 21～23 年度）

毎年度、6 月にエイズ対策研究事業研究代表者会議（ヒアリング会）を東京通信病院講堂にて開催した。3 年目の研究課題は既に 2 回ヒアリングを受けており、研究の方向性は定まっているものと考えられたため、ヒアリングの対象は 1 年目及び 2 年目の研究課題とし、十分な時間をかけて討議できるようにした。当日のプログラムは各年度の総括報告書の参考資料 1 の通りである。尚、評価委員と協議の結果、平成 24 年度からは更に簡素化し、1 年目の研究班のみをヒアリングの対象とすることとなった。

3) 研究成果発表会の開催・運営（平成 21～23 年度）

毎年度末の 2 月に各研究班の中間・事後評価のため「研究成果発表会」を 2 日間にわたり東京通

信病院講堂において開催した。1 年目の研究課題については研究成果がまだ十分に得られていないことも考えられたため文書による報告のみとし、口頭発表は 2 年目及び 3 年目の研究課題とした。両日合わせて 40 課題前後の研究成果が発表され、評価委員及び参加研究者との討議が行われた。当日のプログラムは各年度の総括報告書の参考資料 2 の通りである。1 年目の研究課題を含めた全課題の研究成果を収録した抄録集は各年度の総括報告書の研究成果刊行物 1 に示す通りである。

4) 評価委員による研究課題の評価分担案（平成 21～23 年度）

毎年度、研究課題の事前評価、中間・事後評価の分担（割振）案を評価委員の専門性を考慮し、疾病対策課と共に作成した。

5) 血液製剤による HIV 感染症者等の医療連携促進（合同会議の開催：平成 22～23 年度）

血液凝固因子製剤による HIV 感染者の健康状態の悪化が懸念されており、重症者や特殊な治療を要する患者に対する医療連携体制の構築が喫緊の課題となってきた。平成 22 年 11 月に当班の新たな取り組みとして、エイズ対策研究事業による「医療体制の整備に関する研究班」や「兼松班」、「山下班」、他事業による研究班（「瀧班（エイズ予防財団）」、「白阪班（友愛福祉財団）」）、薬害エイズ原告団代表を交えた「合同会議」を主催し、HIV / HCV 重複感染者への医療連携・支援体制を構築する計画をスタートさせた。「合同会議」は平成 22 年度に 2 回、平成 23 年度に 1 回開催した。兼松班の研究成果から、HIV / HCV 重複感染例では C 型慢性肝炎の進行が速いので、脳死肝移植の適応ポイントに加算が必要であること、肝硬変が無いにもかかわらず食道静脈瘤を合併する例があることなどが報告された。また、重症例、問題症例の検討を行ったが、患者側の生活上の制約などの生活実態、抱えている不安などが医療者に十分伝わっていない状況が窺われた。患者側が遠慮から訴えていない状況や医療側の説明が正確に理解されていない可能性が示唆された。相互のコミュニケーション不足を解消する必要がある。

なお、平成 23 年度第 2 回目の合同会議は、山下班が今年度で終了となること、後継の班に医療連携の仕組みが盛り込まれる予定となったことから、中止となった。

6) 検査・医療体制検討会議および MSM 普及啓発検討会議の開催（平成 23 年度）

「検査・医療体制検討会議」を2回開催し、医療機関、特に、STDクリニック等におけるHIV抗体検査を促進すべきこと、抗HIV療法の長期化にかかわる医療体制・医療連携・地域医療の今後の在り方などを検討した。また、「MSM普及啓発検討会議」を1回開催した。各自治体のエイズ予防対策費が年々削減されてゆく中、MSMや若者などハイリスクの個別施策層に着目した予防啓発活動、検査促進戦略が重要であることが議論された。これらの検討会の議事録を作成し、疾病対策課に提出した。

7) エイズ対策研究事業に関わる研究報告書等の電子ライブラリーの作成（平成23年度）

厚生労働科学研究費補助金による研究班の研究成果概要／報告書は「厚生労働科学研究成果データベース」として厚生労働省／国立保健医療科学院により公表されているが、年間2,000前後の課題を扱っていることから掲載が遅れており、平成22年度のエイズ対策研究では、50課題程度ある研究班の内、平成24年3月の段階でも概要が3課題掲載されているのみで、報告書本文の掲載はまだゼロである。また、掲載されている報告書本文は、こま切れとなっていて、どのファイルにどの部分が記載されているか全くわからない状況で掲載されているため、実用的でない。

本研究班ではエイズ対策研究事業による研究成果報告書を中心に、ガイドライン、マニュアル等も含め、それらの見やすい・探しやすい電子ライブラリー作成を目指した。現在、公表されている上記「研究成果データベース」で掲載の遅れている新しい報告書から作業をスタートした。エイズ予防財団HP／API-Netに掲載する予定である。

D. 考察

有識者からエイズ対策研究事業の今後の研究の方向性、およびその成果の評価方法に関する意見を広く基礎的、臨床的、疫学的研究のみならず、社会医学的立場までふまえて収集した。併せて、これらの意見を参考に今後エイズ対策研究事業として我が国で必要とされる研究課題のとりまとめを行い、候補として考えられる新規課題の例を提案できたことも意義深いと考える。特に、感染者においてもエイズ発症者においても増加の著しいMSMに関する研究班及びエイズ発症予防のための戦略研究班が平成22年度で終了するので、これらを継承できる新たな研究班の立ち上げが必要であ

ることを提言し、実現できたことは成果であった。

研究計画と研究成果の評価に事前評価委員、中間・事後評価委員の専門性に応じた分担制を導入したことにより、以前より適正な評価結果が得られるようになり、評価委員の負担も軽減できた。今後もこの方式を継続するのが効率的であると考えられる。

エイズ対策研究事業による研究の方向性や内容について、評価委員と研究代表者が共通の認識を持ち、一体となって推進してゆくことが望ましい形と考えられる。この意味において、毎年度6月に開催した「エイズ対策研究事業研究代表者会議」（ヒアリング会）は相互理解を深めることに役立ち、大変有意義であったと思われる。ヒアリング会は従来、全ての研究班を対象として行っていたが、平成21年度からは研究の方向性を定める必要性の高い1年目及び2年目の研究課題を対象として行ってきた。これにより、質疑の時間にゆとりが来て密度の高い討論が可能となったが、更に集中的に議論するため、次年度からはヒアリングの対象を1年目の研究班の研究計画に限る方式を試行することとなった。

毎年度2月に「研究成果発表会」を開催・運営し意見交換すると共に、成果評価の場とした。6月のヒアリング会同様、評価委員と研究代表者との相互理解が深まり、研究成果の正しい評価に繋がり、大変有意義であった。1年目の研究課題については紙上発表のみとし、口頭発表は2年目、3年目の研究課題を対象とした。これにより成果についても充実した議論ができた。今後の発表時間の長さについては、評価委員の方からは15分を10分に短縮して、質疑の時間を更に長くしてはどうかとの意見があったが、発表者側からは1年の成果を10分でまとめるのは困難、特に班員の多い研究班では困難などの意見があり、研究班の規模により10分または15分とする選択肢も考えられた。

日本ではHIV抗体検査の普及率が低く、感染者の8割は検査を受けていないと推定されている。アメリカでは医療者主導型検査・カウンセリング（PITC）や在宅検査が受け入れられ、受検率は感染者の80%にまで上昇した。HIV感染症の多い国々で、このPITCを取り入れる国が増えている。有識者の意見にもあるように、平成21年度は保健所が新型インフルエンザへの対応に追われ、HIVのVCTが落ち込んだ。日本においても、保健所の検

査体制を新型インフルエンザなどの影響を受けない、もっと強固な VCT 体制とすると共に、STD を扱う診療科やクリニックを中心に、医療機関における PITC が更に進むような施策が必要と思われる。研究班や学会の働きかけにより、平成 24 年 4 月の診療報酬改定で、HIV 抗体検査が現に STD があり、HIV 感染症を疑わせる何らかの症状がある場合だけでなく、HIV 感染症の症状が無くても STD がある、または既往があれば認められるようになったことは、一歩前進である。

血液凝固因子製剤による HIV 感染者の健康状態の悪化が懸念されており、孤立している重症者や特殊な治療を要する患者に対する医療連携が喫緊の課題であることから、平成 22 年 11 月に新たな研究としてスタートした「合同会議」を平成 23 年 6 月にも開催し、療養生活が長期となった HIV / HCV 重複感染者への医療連携・支援体制について協議した。このような合同会議をスタートできたことは、患者・感染者のとっても厚生行政にとっても極めて重要な第一歩であると考えられる。重複感染における C 型慢性肝炎の進行が速いことが再確認されたことから、重複感染者の「C 型慢性肝炎進行度評価」を早期に全国展開すべきであると思われる。これは山下班または兼松班の後継班で早急に取り組むべき課題と考えられた。また、患者・医療従事者間のコミュニケーション不足を是正する必要性が認識された。

エイズ対策研究事業による研究班が作成した報告書や各種ガイドライン、マニュアル等の電子ライブラリー化は、厚生労働省／国立保健医療科学院による「厚生労働科学研究成果データベース」と異なり、API-Net から容易にアクセスでき、報告書本文も目次から閲覧したいページに飛べる形式であるため、利便性が高い。今後、広く活用されるものと期待される。

E. 結論

本研究においては、厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業の適正かつ円滑な実施を図った。その一環として、エイズ対策研究事業の方向性ならびに新たな研究課題について検討し提案した。また、「エイズ対策研究事業研究代表者会議」(ヒアリング会)と「研究成果発表会」の在り方・運営方式を改善し、評価委員と研究者間の情報・意見交換の場とした。研究計画および成果の評価に際しては、電子媒体を活用する方式に切り替え、

また、評価委員の専門性を考慮した分担制とすることを提案し、その形で実施された。エイズ対策研究事業で行われている全研究課題の研究成果抄録集を作成し、拠点病院等に配布した。その他、以下のことを実施した。

- 1) 国内外の有識者によるエイズ対策研究事業に関する意見を収集・整理し、提言した。
- 2) 血液製剤による HIV 感染者等の医療連携促進のため合同会議を開催した。
- 3) 検査・医療体制検討会議および MSM 普及啓発検討会議を開催し、意見をまとめた。
- 4) エイズ対策研究事業に関わる研究班の報告書等の電子ライブラリーを作成した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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

- ルテグラビルの意義～. 医薬ジャーナル 46 (8) : 115-118, 2010
- (11) M. Honda, M. Ishisaka, N. Ishizuka, S. Kimura, S. Oka and Behalf of Japanese Anti-HIV-1 QD Therapy Study Group; Open-label randomized multicenter selection study of once daily antiretroviral treatment regimen comparing ritonavir-boosted atazanavir to efavirenz with fixed-dose abacavir and lamivudine. Intern Med 50: 699-705, 2011
- (12) 木村哲 (座長), 岡慎一; HIV 感染者における早期治療介入の重要性～ウイルスの変異を見据えて～. (第 85 回日本感染症学会総会・学術講演会 ランチョンセミナー) 医薬ジャーナル 47 (7) : 1904-1911, 2011.
- (13) 木村哲; 日本における HIV 感染症の動向と現状 シリーズを始めるにあたって～日本における HIV/AIDS 診療の変遷～. 医薬の門 51 : 310 - 314, 2011
- (7) 木村哲; イブニングセミナー HIV 感染症治療の手引き第 15 版 解説. 第 25 回 日本エイズ学会 2011.11.30 (東京)
- (8) 高野操, 塩野徳史, 石塚直樹, 金子典代, 市川誠一, 岡慎一, 木村哲; 首都圏の男性同性愛者を対象とした HIV 抗体検査の普及強化プログラムの結果報告～エイズ予防のための戦略研究 MSM 首都圏グループ. 第 25 回 日本エイズ学会 2011.11.30 (東京)
- (9) 塩野徳史, 高野操, 木村哲, 岡慎一, 市川誠一, 金子典代, コーナジェーン, 鬼塚哲郎, 川畑拓也, 辻宏幸, 後藤大輔, 岳中美江; 阪神圏における医療機関、保健所などの検査機関における受検者動向と介入評価に関する研究 (2009 年～2010 年) - エイズ予防のための戦略研究 MSM 京阪神グループ. 第 25 回 日本エイズ学会 2011.11.30 (東京)
2. 学会 発表
- (1) 白阪琢磨, 日笠聡, 岡慎一, 川戸美由紀, 吉崎和幸, 木村哲, 福武勝幸, 橋本修二; 血液製剤による HIV 感染者の調査成績 第 1 報 CD4 値、HIV-RNA 量と治療の現状と推移. 第 23 回 日本エイズ学会 2009.11.26 (名古屋)
- (2) 川戸美由紀, 橋本修二, 岡慎一, 吉崎和幸, 福武勝幸, 日笠聡, 木村哲, 白阪琢磨; 血液製剤による HIV 感染者の調査成績 第 2 報 CD4 値の変化の検討. 第 23 回 日本エイズ学会 2009.11.26 (名古屋)
- (3) 木村哲; イブニングセミナー HIV 感染症「治療の手引き」第 13 版. 第 23 回 日本エイズ学会 2009.11.26 (名古屋)
- (4) 木村哲; 共催セミナー HIV 感染症「治療の手引き」第 14 版. 第 24 回 日本エイズ学会 2010.11.24 (東京)
- (5) 塩野徳史, 岩橋恒太, 市川誠一, 金子典代, コーナジェーン, 生島嗣, 佐藤未光, 張由紀夫, 木南拓也, 砂川秀樹, 星野慎二, 木村哲, 岡慎一; 首都圏地域在住 MSM (Men who have sex with men) における性行動と年齢層の関連. 第 24 回 日本エイズ学会 2010.11.25 (東京)
- (6) 木村哲; 共催シンポジウム エイズ予防のための戦略研究～その目標と取り組み～. 第 25 回 日本エイズ学会 2011.12.1 (東京)
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

研究成果の刊行に関する一覧表

a. 論文

- (1) 木村哲； HIV 感染症に対する新戦略 序 - 進化を重ねる HAART - . 化学療法の領域 25 (2) : 22-25, 2009
- (2) 木村哲, 岡慎一, 味澤篤, 杉浦互； 座談会 抗 HIV 療法の諸問題と HIV インテグラーゼ阻害薬の役割について . 化学療法の領域 25 (2) : 89-96, 2009
- (3) 木村哲； 第 17 回国際エイズ会議 Mexico City 2008. Confronting HIV 2009. 35 : 11, 2009
- (4) 木村哲； HIV 感染症「治療の手引き」 < 第 12 版 >. Confronting HIV 2009. 35 : 12-13, 2009
- (5) 木村哲； 抗 HIV 療法の進歩と課題 . 複十字 326 : 20-21, 2009
- (6) 木村哲； HIV 感染予防対策の現状と課題 . 日本臨床 68 (3) : 536-540, 2010
- (7) 木村哲； HIV 感染症治療の進歩 . 東京都医師会雑誌 63 (3) : 294-301, 2010
- (8) 木村哲； HIV 感染症と AIDS の診断と指標 : in 最新医学・別冊 新しい診断と治療の ABC 65, HIV 感染症と AIDS, 第 3 章 診断と症状・合併症 P51-59, 最新医学社, 大阪, 2010
- (9) 木村哲, 岡慎一, 満屋裕明 (司会)； 座談会 HIV 感染症と AIDS の診療 : in 最新医学・別冊 新しい診断と治療の ABC 65, HIV 感染症と AIDS, 第 3 章 診断と症状・合併症 P209-218, 最新医学社, 大阪, 2010
- (10) 木村哲； 序～最新の抗 HIV 療法におけるラルテグラビルの意義～ . 医薬ジャーナル 46 (8) : 115-118, 2010
- (11) M. Honda, M. Ishisaka, N. Ishizuka, S. Kimura, S. Oka and Behalf of Japanese Anti-HIV-1 QD Therapy Study Group; Open-label randomized multicenter selection study of once daily antiretroviral treatment regimen comparing ritonavir-boosted atazanavir to efavirenz with fixed-dose abacavir and lamivudine. Intern Med 50: 699-705, 2011
- (12) 木村哲 (座長), 岡慎一； HIV 感染者における早期治療介入の重要性～ウイルスの変異を見据えて～ . (第 85 回日本感染症学会総会・学術講演会 ランチョンセミナー) 医薬ジャーナル 47 (7) : 1904-1911, 2011.
- (13) 木村哲； 日本における HIV 感染症の動向と現状 シリーズを始めるにあたって～日本における HIV/AIDS 診療の変遷～ . 医薬の門 51 : 310 - 314, 2011
- (14) 木村哲； エイズの発見から 30 年 . Bio Clinica 27 (3) : 217, 2012

b. 研究成果刊行物

- (1) 平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 研究成果抄録集
(平成 21 年度研究報告書参照)
- (2) 平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 研究成果抄録集
(平成 22 年度研究報告書参照)
- (3) 平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 研究成果抄録集
(平成 23 年度研究報告書参照)

序

— 進化を重ねる HAART —

木村 哲*

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

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

I はじめに

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

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

II HAART 時代の到来

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

的検討と臨床試験を組み合わせ検討した結果、日本人には 400mg 分 4 が適していることを見出した¹⁾。以来、日本では 400mg 分 4 で使われるようになった。その後、米国でも用量設定試験が行われ、500 ~ 600mg 分 3 ~ 分 6 と変わった。さらに分 2 でも有効性に変わりがないことが立証され、AZT 300mg/3TC (ラミブジン) 150mg の合剤が承認されてからは、日本でも AZT 600mg 分 2 の処方が増えてきている。

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

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

Evolution of HAART

*東京通信病院 病院長 Satoshi Kimura

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

III QD (1日1回投与) への流れ

服薬へのアドヒアランスが重要視されるなか、ABC (アバカビル: 1999年承認), EFV (エファビレンツ: 1999年) に加え, TDF (テノホビル: 2004年), FTC (エムトリシタピン: 2005年), ATV (アタザナビル: 2003年), FPV (ホスアンプレナビル: 2005年) など1日1回投与 (QD) で良い薬が続々登場し, 簡便なQD同士の組み合わせによるHAARTが近年急速に増えている。

1回に服用する剤数についても改善がみられ, たとえば, 1日3カプセル (1カプセル200mg) 必要であったEFVは2008年に600mg錠が使用できるようになったため, 1錠で済むこととなった。backboneにTDF/FTC合剤 (2005年) またはABC/3TC合剤 (2005年) も作られ, これらも1日1錠で良いので, 1日2錠を1回服用で済むことになった。長期服用を続けなければならない患者にとっては, 大きな福音といえる。

IV 第2世代のPIが登場

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

耐性のHIVは他のPIにも耐性であったり, あるいは耐性を獲得しやすい状態にあるため, 数種類の薬があっても, 実は次の選択肢は余り多くないのが実情であった。

しかし2007年暮れに承認されたDRV (ダルナビル) は, これまでのPIと異なりプロテアーゼの2量体形成を阻害し, 酵素の活性化を妨げる作用も併せ持つことから, 従来のPIに耐性となったHIVにも効果が期待できる。

V 新しい作用機序を持つ抗HIV薬の登場

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

2008年6月に, まったく新しいクラスの薬剤としてインテグラーゼ阻害薬であるラルテグラビル (RAL) が承認され, 耐性ウイルスを持つ患者さんに光明を与えている。本特集で取り上げているが, 副作用も少なく使いやすいもののひとつである。

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

これら新しい作用機序を持つ薬の登場は, 今後

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

HIV (human Immunodeficiency virus)

FDA (米国食品医薬品局)

ddI (ジダノシン)

PI (プロテアーゼ阻害薬)

ABC (アバカビル)

TDF (テノホビル)

ATV (アタザナビル)

QD (1日1回投与)

NRTI (核酸系逆転写酵素阻害薬)

T-20 (enfuvirtide)

MVC (マラビロク)

DHHS (米国保健福祉省)

BHIVA (英国エイズ学会)

AZT (アジドチミジン)

3TC (ラミブジン)

ddC (ザルシタピン)

IDV (インジナビル)

EFV (エファビレンツ)

FTC (エムトリシタピン)

FPV (ホスアンプレナビル)

DRV (ダルナビル)

NNRTI (非核酸系逆転写酵素阻害薬)

RAL (ラルテグラビル)

QOL (quality of life)

IAS-US Panel (国際エイズ学会米国部会)

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

VI HAART 開始時期の変遷

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

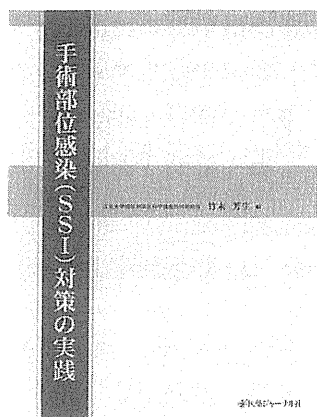
それらを総合して抗 HIV 療法の開始時期に関するコンセンサスを辿ってみると、HAART 前は感染が分かっただけで治療を開始するのが常であった。その頃の AZT 単剤による治療は CD4 が 500 未満でも有効である⁹⁾が、効果が持続しないため、すぐ開始しても開始を遅らせても 3 年後には同じ結果になる¹⁰⁾ことなどが判明し、500 未満まで待つことも考慮されるようになった。

一方、HAART が始まった頃は HIV の複製を強く抑えることにより変異を防ぎ、場合によっては HIV を体内から駆除できるかも知れないという期待もあり、“Hit HIV early and hard” が合い言葉となった。しかし、60 年以上にわたり HIV の増殖を抑え続けると HIV を駆除できない¹¹⁾ことが示され、1990 年代末のガイドラインでは、治療薬を温存するため CD4 が 500 未満となるまで待つ方針がとられた¹²⁾。その後さらに 350 以下まで待っても十分 HAART の効果が見られることも分かり、2001 年頃からは治療開始時期が CD4 数 350 未満となった¹³⁾。最近では 200 程度まで待つ傾向が強くなっていたが、あまり待つと不利な面もあるため、2008 年の DHHS のガイドラインでは 200 まで待たず 350 未満となったら開始する方向に少し揺り戻されている¹⁴⁾。服用しやすくなったこと、副作用が少なくなったことが、その背景にある。

文 献

- 1) Kimura S, et al : A randomized trial of reduced doses of azidothymidine in Japanese patients with human immunodeficiency virus type 1 infection. *Intern Med* **31** : 871-876, 1992
- 2) Hammer SM, et al : A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. *N Engl J Med* **335** : 1181-1190, 1996
- 3) Katzenstein DA, et al : The relation of virologic and immunologic markers to clinical outcomes after nucleoside therapy in HIV-infected adults with 200 to 500 CD4 cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* **335** : 1191-1198, 1996
- 4) Delta Coordinating Committee : Delta : a randomized double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. *Lancet* **348** : 283-291, 1996
- 5) Staszewski S, et al : Safety and efficacy of lamivudine-zidovudine combination therapy in zidovudine experienced patients. A randomized controlled comparison with zidovudine monotherapy. *JAMA* **276** : 111-117, 1996
- 6) Katlama C, et al : Safety and efficacy of lamivudine-zidovudine combination therapy in antiretroviral-naïve patients. A randomized controlled comparison with zidovudine monotherapy. *JAMA* **276** : 118-125, 1996
- 7) Larder BA, et al : Potential mechanism for sustained antiretroviral efficacy of AZT-3TC combination therapy. *Science* **269** : 696-699, 1995
- 8) Gulick MR, et al : Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med* **337** : 734-739, 1997
- 9) Vorberding PA, et al : Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* **322** : 941-949, 1990
- 10) Aboukher J-P, et al : Concorde : MRC/ANRS randomized double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. *Lancet* **343** : 871-881, 1994
- 11) Finzi D, et al : Latent infection of CD4 + T cells

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



手術部位感染(SSI) 対策の実践

広島大学病態制御医科学講座外科助教授 竹末芳生 編

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

ISBN4-7532-2176-8 C3047

おもな内容

- I. 手術部位感染 (SSI) とは
- II. SSI サーベイランス
 - 1. 日本と米国における SSI の現状
 - 2. SSI サーベイランスの実践
- III. 周術期管理の要点
 - 1. 術前管理の要点
 - 2. 術中における管理の要点
 - 3. 術後管理の要点
- IV. SSI 予防手技
 - 1. 消毒薬使用の実践
 - 2. ドレーンの適正使用
 - 3. 創閉鎖手技
 - 4. 縫合不全予防対策
 - a. 安全な消化管吻合法
 - b. 大腸閉塞, 穿孔性腹膜炎時の手術術式の選択
 - 5. 衛生的手洗いと手術時手洗いの最近の考え方
 - 6. 汚染, 感染手術における SSI 予防対策
- V. SSI 発症時の治療
- VI. 周術期における抗菌薬の適正使用
 - 1. 予防抗菌薬
 - 2. 術後感染症発症時の治療抗菌薬
 - 3. 市中腹腔内感染症 (消化管穿孔性腹膜炎, 胆道感染) における治療抗菌薬
 - 4. MRSA に対する抗菌治療
 - 5. 緑膿菌などの耐性グラム陰性菌感染に対する抗菌治療
 - 6. 嫌気性菌に対する抗菌治療
 - 7. 真菌に対する抗菌治療
- VII. SSI 予防管理
 - 1. 栄養管理と SSI
 - 2. コストを考慮した病棟処置
 - 3. 手術室の環境管理
 - 4. MRSA 感染/保菌患者の隔離予防策および除菌
- VIII. SSI 対策における ICT の関与
 - 1. SSI 対策における ICD の役割
 - 2. SSI 対策における ICN の役割
 - 3. SSI 対策における NST の役割
 - 4. SSI 対策における薬剤部の役割
 - 5. SSI 対策における検査部微生物検査室の役割

座談会

抗 HIV 療法の諸問題と HIV インテグラーゼ阻害薬の役割について

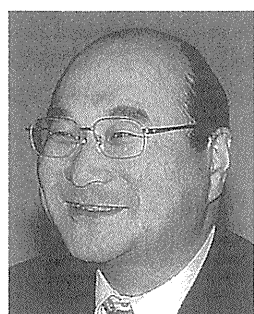
【出席者】(発言順)

- 木村 哲 (司会) 東京通信病院 病院長
- 岡 慎一 国立国際医療センター
エイズ治療・研究開発センター センター長
- 味澤 篤 都立駒込病院感染症科 部長
- 杉浦 亙 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター
臨床研究センター感染・免疫研究部 部長

[2008年10月25日 東京にて開催]



木村 哲氏(司会)



岡 慎一氏



味澤 篤氏



杉浦 亙氏

■わが国における HIV 治療の現状

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

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

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

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

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

題点ではないかと考えています。

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

■長期 HAART の問題点

— 脂質代謝及び糖代謝異常の観点から —

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

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

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

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

になってくるのではないのでしょうか。

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

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

木村 岡先生、糖代謝については何か経験がございますか。

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

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

注*3: カレトラ® : 登録商標

■長期 HAART の問題点

— 耐性の観点から —

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

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

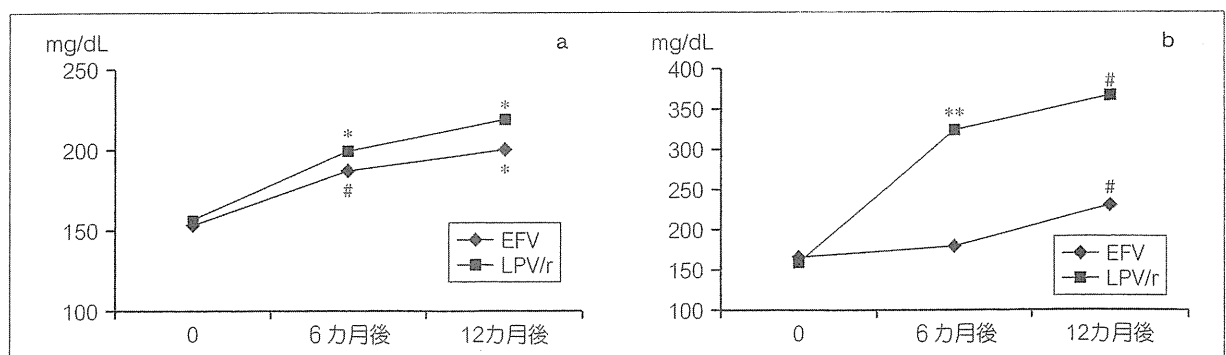


図 1 Key drug を EFV と LPV/r にした場合の TC の推移 (a) と TG の推移 (b)

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

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

(2005 年駒込病院)

表 1 我が国における薬剤耐性 HIV の現状

新規 HIV/AIDS 症例に見る薬剤耐性変異の検出頻度

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

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

既治療患者における薬剤耐性による難治症例の頻度

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

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

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

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

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

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

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

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

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

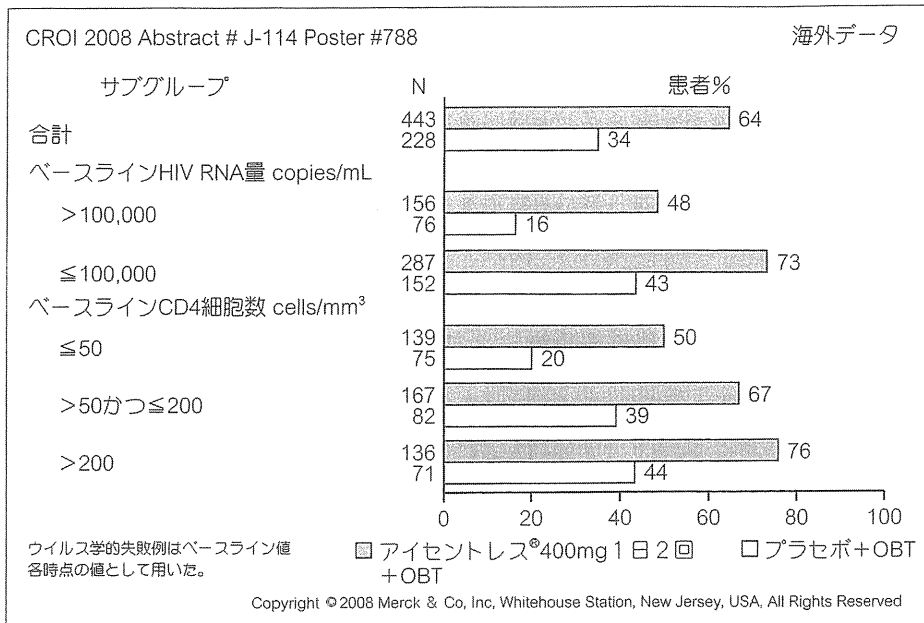


図2 BENCHMRK-1 試験と BENCHMRK-2 試験を併合した有効性
第 48 週に HIV RNA 量 < 50 copies/mL であった患者のベースライン HIV RNA 量別および CD4 細胞数別の割合。

OBT) とで、有効性、安全性を比較した試験です。

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

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

－未治療患者を対象とした 004study－

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

紹介をお願いします。

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

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

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

木村 そうすると、BENCHMRK の様に、従来

表2 血清脂質に与える影響 (96 週次)

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

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

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

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

■いつ, どのように, どういった患者にラルテグラビルを処方するか

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

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

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

表3 ラルテグラビルが有効であった症例のまとめ

多剤耐性ウイルスに対する救済療法にさらに下記のように改善が加えられた。

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

PI : プロテアーゼ阻害薬

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

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

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

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

－ラルテグラビル変更後肝機能異常が正常化した症例－

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

－ラルテグラビル変更後中枢神経症状、脂質代謝異常が正常化した症例－

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

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

木村 味澤先生、何か追加するコメントはありますか。

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

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

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

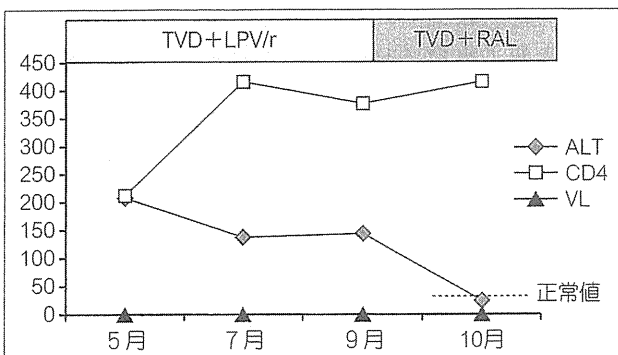


図3 ラルテグラビルに変更し肝障害の改善した症例

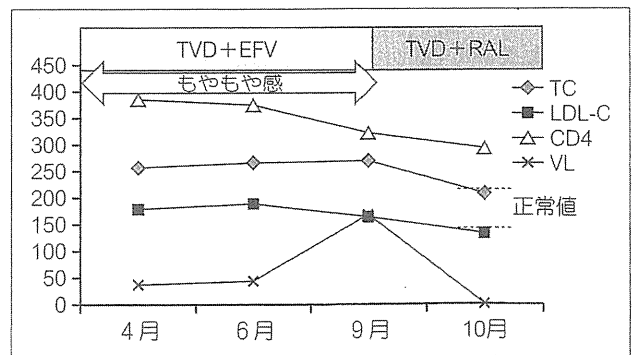


図4 ラルテグラビルに変更しもやもや感と脂質異常が改善

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

－薬剤耐性変異から考えた切り替えのタイミング－

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

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

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

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

で、耐性変異がマスクされていると思います。

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

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

杉浦 そうです。

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

－ラルテグラビル 日本における長期服用患者のデータ－

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

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

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