

図2 県別保健所等におけるHIV抗体検査件数の推移

表4 広島大学病院の5年ごとの感染経路別新患数の推移

	血液製剤	異性間女	異性間男	同性間男	母子	合計(人)
1981～1985	11	0	0	0	0	11
1986～1990	16	0	2	0	0	18
1991～1995	9	2	3	6	0	20
1996～2000	5	2	3	8	0	18
2001～2005	6	4	10	30	1	51
2006～2010	1	2	5	75	0	83
2011	0	1	2	12	0	15
合計	48	11	25	131	1	216

り、かつ県北唯一のエイズ拠点病院である津山中央病院からの報告がほとんど無いこともそのことを示唆する。

中国四国9県のうち人口100万人未満は5県あり、全国で人口の最も少ない都道府県順位1～4位は鳥取県、島根県、高知県、徳島県である。報告数が少ないのは当然と言えるが、人口10万人あたりの比率にしても低い傾向にある。これは全国でも同様の傾向が見られることから、これら人口の少ない県は他県で診断・報告されていることが推測される。現在の届け出の書式には「最近の居住都道府県」記載欄があるので、こちらで集計する方がより正確に都道府県別の実情を把握できると思われる。エイズ動向委員会などの報告に2007年より掲載されるようになったが、不明や欠損が

多いので集計・解析の問題は今後も続くと思われる。

AIDS発病で診断されるケースの多い中国四国地方では、より早期にHIV感染者を発見するために、保健所だけでなくエイズ拠点病院やその他開業医を含めた医療機関に対しても研修等で教育を充実していく必要がある。そのためには、ブロック拠点病院であり経験豊富な本院のスタッフが、多職種にわたる、きめ細やかな研修を行っていき、医療スタッフの意識を高めていく必要がある。

中国四国9県の保健所等におけるHIV抗体検査件数の推移を示す(図2)。2009年に比べ全県で減少した。検査件数は全国の動向と同様に2008年がピークでその後減少を続けている。保健所等におけるHIV抗体検査件数は減少に歯止めが掛からない。しかし、岡山県は「保健所等における相談件数」は前年の60%増であった。逆

に鳥取県は前年の4分の1となっている。この数字は、その地域における一般人の「HIV/AIDS」に対する意識を反映しているものの一つと考えられる。岡山県の場合、相談はするものの検査に至らないのか、相談の結果、検査不要とされたのか不明であるが、今後この数字の動向も注目すべきだと思われる。

### 3. 広島大学病院における診療の現状

1986年にHIV抗体検査が可能になって以降、2011年12月末までの累計患者数は216人である。5年ごとの新規患者数を感染経路別に示す(表4)。2011年単年の新規患者数は15人であり、前年を下回った。直近の5年間では同性間性感染男性が90%であった。

しかし、初診時には“異性間性感染”と思われた患者でも、その後“同性間”あるいは“両性間”が判明するケースもあった。また麻薬使用歴のある患者もいたが、問診上“静注”での使用が明らかでないものは、性行為感染に含めた。216人の患者について、本院初診時のHIV感染症病期をHIV感染者とAIDS患者に分け、さらに1996年以降2年刻みで集計した(図3)。血液製剤以外での患者数は216人中152人であった。2005～2006年次に新規患者数の減少とAIDS患者の割合が多かった以外は、2001年以降の2年次ごとの新規患者数は右肩上がりであり、うちAIDS患者の割合は20%前後で推移していた。しかし、2011年に限るとAIDS患者の割合は30%近くになった。これは前述の保健所等での検査件数の減少を反映しているものと思われる。

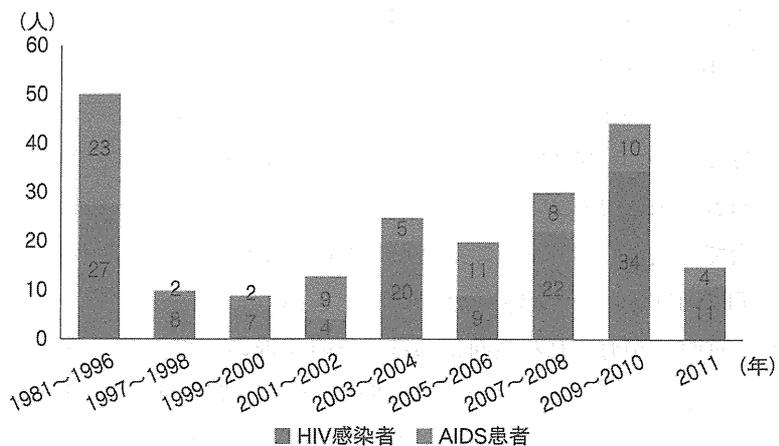


図3 広島大学病院初診時年代別のHIV感染症の病期

表5 広島大学病院におけるARTレジメン (2012年3月末現在)

Backbone	例	Key drug	例
TDF/FTC	51	RAL	29
ABC/3TC	43	DRV/r	16
Others		ATV/r, ATV	15
3TC	1	EFV	14
AZT + ABC	1	LPV/r	13
None	4	f-APV/r, f-APV	9
		Others	
		ETR	1
		LPV/r + RAL	1
		f-APV/r + RAL	1
		DRV/r + ETR + RAL	2
		ETR + RAL	1

本院での新規患者数は2010年に続き減少したが、他のブロック拠点病院(県立広島病院、広島市立広島市民病院)や県内のエイズ拠点病院(国立病院機構呉医療センター、国立病院機構福山医療センター)では前年を上回り、本院への患者集中が緩和されつつある。しかし

1例、排菌はないものの結核を合併しており(結核性リンパ節炎)、そのため本院に紹介された患者がいた。県内5つのブロックおよび中核を含むエイズ拠点病院は、全て結核病床を有していないため、今後問題になることが予想される。

2012年3月末現在の本院における抗HIV療法(ART)レジメンを示す(表5)。米国保健福祉省(以下DHHS)のガイドライン変更で、治療開始の目安となるCD4数は350/μLから500/μLへ引き上げられた<sup>5)</sup>。本院でもCD4数500/μL未満になると、治療を開始するよ

うになってきており、新規患者においては4人が350/μL以上での開始であった。

治療の基本はbackboneと呼ばれる逆転写酵素阻害剤2剤とkey drugと呼ばれるその他の薬剤とを組み合わせた3剤である。Backboneとしては、Tenofovir/Emtricitabine(販売名:ツルバダ、以下TDF/FTC)が最多で53例に使用していた。しかし、TDF/FTCの長期服薬による副作用として腎障害や骨粗鬆症などが取りざたされるようになると、Abacavir/Lamivudine(販売名:エブジコム、以下ABC/3TC)の使用が近年増加

している。他の理由として、開始時に脂質異常症がない、HBVキャリアは一人もいないといった点が挙げられる。また、高ウイルス量(>100,000コピー/mL)の有無にかかわらずABC/3TCの使用例もあるが、それはわれわれが2008年の第22回日本エイズ学会学術集会で発表した「ABC/3TCはウイルス抑制効果についてTDF/FTCと遜色ない」ことに依る<sup>6)</sup>。Key drugは1日1回服用が好まれる傾向にある。その状況の中で、Raltegravir(以下RAL)は1日2回服用という服薬の利便性の悪さがあるにもかかわらず、相互作用の少なさにより選択されるケースが多い。

レジメンとしては、ABC/3TC+RALが17例と最も多い組み合わせである。続いて、TDF/FTC+RAL、TDF/FTC+Atazanavir boosted with ritonavirまたはAtazanavir(ATV/r, ATV、ともに11例)、TDF/FTC+Darunavir boosted with ritonavir(DRV/r)となっている。前年最も多いレジメンはTDF/FTC+Lopinavir boosted with ritonavir(販売名:カレトラ、以下LPV/r、18例)であった。LPV/rは1日1回、食事に関係しない薬剤で服薬しやすさはあるものの、①DHHSの第一選択推奨レジメンから外れた、②難治性の下痢が起こる、③脂質異常症のリスクが高いことから敬遠され、この1年ではナীব例に全く使用されていない。しかし一方で“1日1回、食事に関係しない”薬剤が患者に根強い人気と支持を得ていることから、LPV/rに替わるEfavirenz(EFV)以外の第一選択推奨の新薬の登場が待たれる。

#### 4. 中国四国地方のエイズ治療拠点病院等における診療の現状

中国四国地方において患者数が累計100名を超えたのは、本院以外では愛媛大学医学部附属病院のみで、累計88名の川崎医科大学病院が続いている。それぞれ愛媛県、岡山県のエイズ中核拠点病院である。他の県の中核拠点病院は前述の2施設ほどではない

が、二桁の患者の診療経験はある。また広島県に限ると、非ブロック、非中核の拠点病院である福山医療センターの患者数は30名を超えている。また、呉医療センターも症例経験が増えており、本院はそれらの病院に対して、治療方針等についてアドバイスをを行っている。

中国四国地方にはエイズ拠点病院が59施設あるが、未だに1例も経験がない病院もある。その原因として、患者数に比して拠点病院の数が多いことが挙げられる。もちろん、HIV抗体検査も受けないまま他の疾患で入院したり、外来通院している潜在患者の存在は否定できないが、経験のない病院で患者を診断したとしても治療は困難で、経験豊富な中核拠点病院へ患者を紹介せざるを得ない。1994年から施行されているエイズ拠点病院制度は、ブロック化あるいは中核拠点病院の選定など進展しているように見えるものの現状はまだまだ厳しく、個人的にはこの制度自体の再考、再編成が必要と考えている。

#### 5. おわりに

中国四国地方は日本全体の13.4%の面積で人口は9.1%である。しかし、HIV感染者は全体の3.3%、AIDS患者では全体の3.8%に過ぎない。これは、まだまだこの地域でのHIV感染者・AIDS患者の診断が遅れていることを示している。さらに地方内の交通アクセスは必ずしもよくなく、患者は診断された当該県にて診療を受けていかざるを得ない状況にある。そのために各県の中核拠点病院の役割は重要である。

最近、本院では60歳代の新規症例が増えてきている。今後、患者の高齢化に伴い、各地域における長期療養や在宅医療・介護の体制が課題となると予想される。われわれは、現在行っている中国四国地方のエイズ拠点病院の医療従事者向け研修を、地域の長期療養病床保有非拠点病院や訪問看護ステーション、介護施設に拡げていき、ひいてはHIV感染

者・AIDS患者を受け入れていただくよう働きかけを行う必要がある。

文 献

- 1) UNAIDS WORLD AIDS DAY REPORT 2011. 2011年11月21日. 国連合同エイズ計画 (UNAIDS).
- 2) 平成21年エイズ発生動向年報. 2010年5月20日. 厚生労働省エイズ動向委員会.
- 3) 平成22年エイズ発生動向年報. 2011年5月23日. 厚生労働省エイズ動向委員会.
- 4) エイズ動向委員会報告 (API-Net) <http://api-net.jfap.or.jp/index.html>
- 5) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents: October 14, 2011. U.S. Department of Health & Human Services (DHHS).
- 6) 藤井輝久, 高田昇, 斎藤誠司, 他: HAART後ウイルス学的寛解症例における末梢血CD4増加数. 日本エイズ学会誌 2008; 10(4): 424.

連絡先

広島大学病院  
〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3  
TEL: 082-257-5555  
FAX: 082-257-5581  
E-mail: teruchan@hiroshima-u.ac.jp

## HIV診療の原価計算に関する一考察

田村 光平<sup>\*1</sup> 小川 俊夫<sup>\*1</sup> 白阪 琢磨<sup>\*2</sup> 井出 博生<sup>\*3</sup> 川崎 忠記<sup>\*1</sup> 原野 廣子<sup>\*1</sup>  
今村 知明<sup>\*1</sup>

<sup>\*1</sup>奈良県立医科大学健康政策医学講座

<sup>\*2</sup>国立病院機構大阪医療センター臨床研究センターHIV/AIDS先端医療開発センター

<sup>\*3</sup>千葉大学医学部附属病院千葉県寄附研究部門高齢社会医療政策研究部

## Analysis of cost accounting of HIV care

Tamura Kohei<sup>\*1</sup> Ogawa Toshio<sup>\*1</sup> Shirasaka Takuma<sup>\*2</sup> Ide Hiroo<sup>\*3</sup>  
Kawasaki Tadafumi<sup>\*1</sup> Harano Hiroko<sup>\*1</sup> Imamura Tomoaki<sup>\*1</sup>

<sup>\*1</sup>Nara Medical University School of Medicine, Department of Public Health, Health Management and Policy

<sup>\*2</sup>National Hospital Organization Osaka National Hospital, AIDS Medical Center

<sup>\*3</sup>Chiba University Hospital, Research Division of Healthcare Policy in Aging Society

Number of HIV-infected patients has been continuously increasing in Japan. Though it is important to provide financial stabilities for providing sustainable care for HIV-infected patients, there are few studies analysed the finance of HIV care. In this study, costs and profits of HIV care were estimated using a departmental cost accounting methods developed by the MHLW. Costing and billing information of HIV care were extracted from 6 designated hospitals for the HIV/AIDS care in 2007 and 2008. In total, 47 inpatient and 143 outpatients with HIV/AIDS care were selected for this analysis. It suggested that outpatient care for HIV tends to be profitable whereas inpatient care tends to be unprofitable, which are opposite tendencies from other settings, i.e., in general inpatient care is rather profitable whereas outpatient care is unprofitable in Japan. This study suggested that it is important to increase medical fees for HIV-infected inpatient care for providing financial stabilities of HIV/AIDS care. This study also suggested that it is possible to use the cost accounting methods for disease-specific analysis.

Keywords: HIV/AIDS, HIV-infected patients, finance of HIV care, departmental cost accounting

### 1. はじめに

わが国ではHIV感染者及びAIDS発症者(以下、HIV患者)は増加し続けている。平成24年5月24日発表の平成23年エイズ発生動向調査年報<sup>1)</sup>によれば、2011年時点のAIDS発症者数は全国で473人、HIV感染者数は1,056人と発表されており、AIDS発症で自らのHIV感染を知るいわゆる「いきなりAIDS」も増加していると言われている<sup>2)</sup>。

近年、HIV/AIDSは慢性疾患と言われており、HIV患者に対する持続可能な医療提供が求められているが、HIV患者の診療(以下、HIV診療)の持続性を確保するためには、提供する医療行為に対する経済性が担保されていなければならない。そのためには、HIV診療の収支を把握し、適切な診療サービスの提供が可能な診療報酬の設定が必須と考えられるが、わが国ではこれまでにHIV診療の経済性について十分な検討がなされていないのが現状である。

### 2. 目的

本研究は、HIV診療に関わる原価を把握し分析する手法について検討することを目的として実施する。さらに、HIV診療の原価計算を試行してHIV診療の採算面の特徴を明らかにし、関連する診療報酬の改訂への提言を行う。

### 3. 方法

本研究は、中央社会保険医療協議会の「診療科部

門別収支計」(以下、中医協方式)<sup>3)</sup>において採用されている部門別原価計算の手法について概要を取りまとめ、HIV診療への利用可能性について以下の手順で検討した。

#### 3.1 部門別原価計算の手法の分析

中医協方式において用いられている部門別原価計算の手法について概観する。特に、中央部門の配賦手順と配賦に用いる係数(配賦基準)について、中医協方式で用いられた手法を分析し、HIV診療への利用可能性について検討する。

#### 3.2 HIV診療の原価計算の試算

エイズ治療拠点病院6病院より、HIV診療の平成19、20年のレセプトデータをはじめ、診療時間や診療部門の面積など、中央診療部門の原価を入院・外来部門に配賦するさいに必要な各種データを入手し、部門別原価計算を試行する。

#### 3.3 HIV診療の経済性の検討

部門別原価計算で試算されたHIV診療の採算性について、他科診療の採算性ととの比較を実施し、HIV診療の診療報酬のあり方について提言を実施する。

### 4. 結果

#### 4.1 部門別原価計算の手法の分析

中医協方式において採用されている部門別原価計

算は配賦方式と呼ばれる手法であり、中央部門(中央診療部門と補助・管理部門)の収益や費用を入院・外来部門に配賦することで部門別原価計算を実施する。本研究では、この配賦方式について配賦手順と配賦基準の2つの視点から分析を実施した。

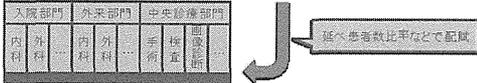
中医協方式の配賦手順は、一次計上で得られた補助管理部門の費用を入院、外来、中央診療部門に配賦したうえで、入院、外来部門に収益、費用を配賦する二段階方式(図1)であった。これは、より簡便な一次計上で得られた中央診療と補助・管理部門を入院、外来部門に配賦する一段階方式(図2)よりも配賦にかかる手順が多い方式である。

中医協方式の配賦に用いられている各種係数は、例えば、建物に対する減価償却費は面積比率、機械に対する減価償却費や診療材料費は請求点数比率により算出されており、一般的な部門別原価計算でも同様の考え方が採用されている場合が多いと考えられる。いっぽうで、中医協方式では中央診療部門の人件費の配賦として、調査対象の医療機関での共通指標である「等価係数」を用いており、さらに給与費と投入量より配賦する方式を採用していた。

<一次計上> 以下の4部門に収益、費用を計上



<二次配賦> 補助・管理部門の費用を入院、外来、中央診療部門に配賦



<三次配賦> 中央診療部門の収益・費用を入院、外来部門に配賦

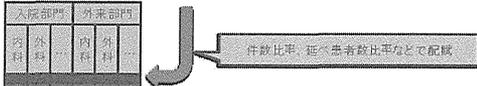


図1 二段階方式の配賦手順を用いた部門別原価計算

<一次計上> 部門別に収益、費用を計上



<二次配賦> 中央診療部門及び補助・管理部門の収益、費用を入院、外来に配賦

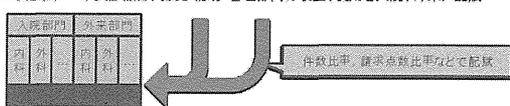


図2 一段階方式の配賦手順を用いた部門別原価計算

#### 4.2 中医協方式でのHIV診療の原価試算

厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業『HIV感染症の医療体制の整備に関する研究』(研究代表者:山本政弘)の一環として、エイズ診療拠点病院6病院の協力により、平成19、20年度の入院47症例及び外来143症例のHIV患者に対するHIV診療のレポート及び配賦に必要な各種データを入手し、HIV診療

の収益と原価を試算した。

HIV診療の原価試算にあたり、配賦手順としては中医協方式で採用された二段階方式に必要な部門別給与費などの情報を得るのが困難であったため、より簡便な一次計上で得られた中央診療部門と補助・管理部門の原価を入院、外来部門に配賦する一段階方式で原価計算を実施した。また配賦基準に関しては、中医協方式での中央診療部門の配賦に用いられた「等価係数」は利用せず、HIV診療を実施している医療機関ごとに算出した主な手術、検査項目の一件あたり単価と手術、検査項目数より配賦を実施した。

この配賦手順と配賦基準を用いて試算したHIV診療の原価計算の結果を表1に示す。HIV診療の入院に関しては、分析対象5病院中4病院において原価率が100%を上回っている試算となった。外来については、分析対象6病院中1病院のみが原価率100%を上回る試算となった。

表1 HIV診療の部門別原価計算と原価率

	入院			外来		
	請求額	原価	原価率	請求額	原価	原価率
平成19年A病院	24,408,890	19,033,173	78%	9,088,990	6,406,800	71%
平成19年B病院	1,813,890	1,916,838	118%	1,347,090	1,346,597	100%
平成19年C病院	3,263,546	3,487,830	104%	1,744,580	1,420,868	81%
平成20年D病院	0	0	-	741,790	835,794	113%
平成20年E病院	8,565,097	12,011,262	140%	3,242,512	2,976,240	92%
平成20年F病院	9,383,991	10,175,828	108%	27,947,630	26,269,259	95%
合計			110%			92%

#### 4.3 HIV診療の経済性の検討

中医協方式を用いて試算した原価計算の結果を用いて、HIV診療と他の診療科の原価率の比較分析を実施した。図3は、中医協発表の全国187病院における入院・外来別の主な診療科別原価率<sup>1)</sup>と、本研究の分析対象病院におけるHIV診療の入院・外来の原価率との比較である。HIV診療の入院と外来の原価率を一般の診療科の原価率と比較すると、HIV診療では入院の原価率が他診療科に比べ同等あるいはやや高いが、外来の原価率は低い傾向が見られた。

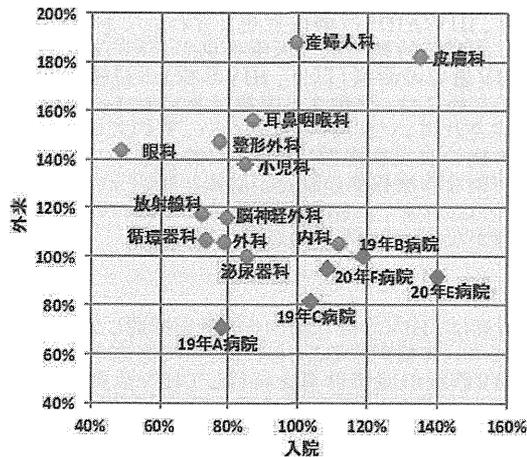


図3 HIV診療と他の診療科の入院・外来の原価率の比較

## 5. 考察

本研究により、HIV診療の部門別原価計算は既存の中医協方式を一部改変して算出可能であり、その結果を他診療科の原価率と比較分析することが可能であることが示唆された。部門別原価計算における配賦手順に関しては、本研究では中医協方式で採用されている二段階方式の配賦ではなく一段階方式を用いた。その理由は、二段階方式に必要な補助・管理部門の中央診療部門への配賦に必要な情報が得にくいためであったが、同時に、二段階方式と一段階方式の最大の違いである補助・管理部門から中央診療部門に配賦される金額は、HIV診療ではそれほど大きくないことが予想され、結果として両手法の手順の差が原価計算の結果に与える影響は小さいと考えられた。

本研究で用いた配賦基準に関しては、その多くは中医協方式と同じであったが、中央診療部門の人件費について「等価係数」が用いられているなど、本研究と中医協方式とでは一部に相違点が見られた。本研究では各医療機関のHIV診療の経済性のあり方が異なっていることを想定し、「等価係数」ではなくHIV診療を実施している各医療機関で算出した主な手術、検査項目ごとの一件あたり単価と手術、検査項目数より配賦を実施した。これにより、中医協方式よりも実態に即した原価計算が可能になったと考えられる。以上より、本研究で試算した部門別原価計算は、中医協方式に準拠しているが一部改変した手法を用いたと言える。

HIV診療の入院、外来別の原価率を試算したところ、入院部門では1病院を除いて原価率が高く赤字傾向であり、外来部門では1病院を除いて原価率が低く黒字傾向であることが示唆された。なお、入院医療が黒字傾向にあった1施設ではDPCの病院係数が他施設に比べて高いためと考えられ、今後の係数のあり方で収支が変動すると考えられる。

HIV診療の入院と外来の原価率を一般の診療科の原価率と比較すると、HIV診療では入院の原価率が高く赤字傾向であり、逆に外来の原価率は低く黒字傾向となっており、一般の診療科とは収益性が逆転している可能性が示唆された。この試算結果より、今後のHIV診療の診療報酬については、入院医療の診療報酬点数を上昇させることでHIV診療の経済性の確保が実現され、継続したHIV診療の提供が可能になるこ

とが示唆された。

本研究には今後検討すべき課題が存在する。第一に、部門別原価を試算したHIV診療は、一部のエイズ診療拠点病院の患者データを用いていることから、わが国全体の傾向を分析するには、さらなるデータ収集が必要と考えられる。第二に、中医協方式の二段階配賦は本研究では適用しなかったが、その実施可能性については検討が必要である。第三に、中医協方式の配賦基準である等価係数は本研究では適用しなかったが、今後HIV診療の原価計算に等価係数を用いる妥当性を検討する必要があると考えられる。第四に、本研究で実施した試算はあくまで概算であり、配賦基準などの試算に用いた数値とその結果の妥当性については、さらなる検討が必要である。

本研究により、中医協方式の部門別原価計算を一部改変して用いることで、HIV診療の原価計算が試算可能であり、その結果としてHIV診療と他の診療科間の原価率の比較などに利用可能であることが示唆された。今後、HIV診療における原価計算の精度を向上させることで、より一層のエビデンスに基づいた政策提言が可能になると考えられる。また本研究の手法は、HIV診療のみならず脳血管疾患やがんなど他の疾病に対する診療の原価計算についても応用可能と考えられる。このような疾病別の原価計算が普及することで、疾病別の収益性が比較可能になると考えられ、今後の診療報酬改定などの政策立案の際に有益な情報を提供できると期待される。

## 6. 謝辞

本研究は、平成24年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業『HIV感染症の医療体制の整備に関する研究』（研究代表者：山本政弘）の一環として実施した。

## 参考文献

- [1] 厚生労働省エイズ動向委員会. 平成23年エイズ発生動向年報. 平成24年5月24日.
- [2] 小川俊夫、白阪琢磨、今村知明. AIDS/感染者新規報告比率—いわゆる「いきなりAIDS率」の検討. 日本エイズ学会雑誌. 14巻1号, 2012, 46-54.
- [3] 中央社会保険医療協議会. 平成22年度医療機関の部門別収支に関する調査・報告書案(中医協 総—1—2, 23.7.13).

## 原 著

## 当院における 1 日 1 回投与 ダルナビル / リトナビルの使用成績

吉野 宗宏<sup>1)</sup>, 矢倉 裕輝<sup>1)</sup>, 櫛田 宏幸<sup>1)</sup>, 米本 仁史<sup>2)</sup>, 廣田 和之<sup>2)</sup>, 坂東 裕基<sup>2)</sup>,  
 矢嶋敬史郎<sup>2)</sup>, 小泉 祐介<sup>2)</sup>, 大寺 博<sup>2)</sup>, 富成伸次郎<sup>2)</sup>, 渡邊 大<sup>2)</sup>,  
 栗原 健<sup>3)</sup>, 西田 恭治<sup>2)</sup>, 上平 朝子<sup>2)</sup>, 白阪 琢磨<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター薬剤科,

<sup>2)</sup> 独立行政法人国立病院機構大阪医療センターHIV/AIDS 先端医療開発センター,

<sup>3)</sup> 独立行政法人国立循環器病研究センター薬剤部

**目的:** ダルナビル / リトナビル (DRV/r) は, 1 日 1 回投与が可能なプロテアーゼ阻害薬として, 海外の主要なガイドラインの第一選択に推奨されている。今回, 当院において DRV/r を服用している HIV 感染者を対象に, 臨床効果および安全性について検討した。

**対象および方法:** 2011 年 3 月末現在, 24 週間以上 DRV/r 800/100mg を投与している初回治療例と変更例を対象に, その臨床効果および安全性についてレトロスペクティブに調査を行った。

**結果:** 対象症例は, 初回治療例 98 例, 変更例 32 例であった。おもな副作用は「下痢」「発疹」であった。初回群の投与開始後 4 週を経過した時点の HIV-RNA 量は, 平均  $2.3 \log_{10}$  コピー/mL 減少し, 24 週時点において, 初回群 56%, 変更群 91% が検出感度未満 (40 コピー/mL) であった。DRV のトランプ血中濃度の中央値 (範囲) は 1,587 ng/mL (400~9,470) であった。

**考察:** DRV/r は, 海外の臨床試験 (ARTEMIS) に比べ, 当院 24 週時点における初回群の検出感度未満の率が低かった。調査対象症例のアドヒアランスは良好で, DRV 血中濃度も海外データと同様な結果を示しており, 今後, より多くのデータを集積・解析することで, 長期の臨床効果について検討する必要があると考えられた。

**キーワード:** ダルナビル, 1 日 1 回投与, 臨床効果, 安全性, HIV

日本エイズ学会誌 14: 141-146, 2012

## はじめに

ダルナビル (DRV) は, 米国で 2006 年 6 月に HIV 感染症の治療薬として承認されたプロテアーゼ阻害薬 (PI) であり, 優れた HIV 複製抑制効果, 高い安全性を有し, 新規非核酸系逆転写酵素阻害薬であるエトラビリン (ETR) やインテグラーゼ阻害薬であるラルテグラビルカリウム (RAL) とともに使用することで多剤耐性症例にも高い有効性を示すことが報告されている<sup>1)</sup>。2009 年 8 月には, 未治療症例に対し DRV 800mg にリトナビル (RTV) 100mg を併用する 1 日 1 回の投与方法が承認され, 米国 DHHS (Department of Health and Human Services) のガイドラインでは第一選択薬として推奨されている<sup>2)</sup>。今回, 当院において DRV を服用している症例を対象に, 臨床効果および安全性について検討した。

## 対象および方法

対象は, 国立病院機構大阪医療センター感染症内科に入院し, 2011 年 3 月までに, DRV 800 mg/RTV 100 mg (DRV/r) を含む抗 HIV 療法 (anti-retroviral therapy ; ART) を開始した初回治療例および変更例の患者とした。変更例は, 他剤から DRV/r ヘスウィッチした過去にウイルス学的失敗がない症例を対象とした。DRV/r 開始から, 24 週における, HIV-RNA 量の推移と検出感度未満の割合, 薬物血中濃度, 有害事象について診療録より, レトロスペクティブに調査を行った。2 群の比較には Mann-Whitney 検定, クロス表の検定には  $\chi^2$  検定を用いて, 統計解析を行った。

血中濃度測定は以下の方法で行った。ヘパリンナトリウムを添加した試験管に, 1 回 5 mL の血液を採取し, 10°C 以下 3,000 回転 10 分間遠心分離し, ポリプロピレン製のスクリーキャップ付きチューブに血漿を 2 mL 分注し, 分析開始まで -80°C で凍結保存した。測定は HPLC を用い, 株式会社 BML にて実施した。また, 血中濃度測定は, 厚生労働科学研究費補助金「抗 HIV 薬の血中濃度に関する臨床研究」により実施し, 当院の倫理委員会に相当する受託研究審査委員会の承認を得た。

著者連絡先: 吉野宗宏 (〒540-0006 大阪市中央区法円坂 2-1-14 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター薬剤科)

2012 年 4 月 12 日受付; 2012 年 5 月 30 日受理

## 結 果

### 1. 患者背景

患者背景を表1に示す。対象症例は、130例であり、初回治療例98例、年齢(中央値)41歳、男性94例、女性4例であった。変更例32例、年齢(中央値)42歳、男性30例、女性2例であった。変更例において、キードラッグは、アタザナビル/リトナビル(ATV/r)、ロピナビル/リトナビル(LPV/r)からの変更例が多かった。スルホンアミド基を有する薬剤であるST合剤(sulfamethoxazole-trimethoprim)の使用歴は、初回治療例54例、変更例6例であった。

DRV/rを選択した理由について調査したところ、初回治療例では、1日1回投与が可能であり、副作用の少ないことがおもな選択理由であった。変更例では、副作用や相互作用を回避するためにDRV/rを選択した症例が多かった。副作用が原因で変更された症例のおもな症状や所見は、尿路結石、脂質異常症、消化器症状、黄疸であった。

### 2. 臨床効果

HIV-RNA量の推移と検出感度未満の割合を図1に示す。初回治療例のHIV-RNA量は、投与開始後4週を経過した時点で、平均2.3 log<sub>10</sub> コピー/mL減少し、24週時点において、初回治療例56.1%、変更例90.6%が検出感度(40コピー/mL)未満に到達・維持していた。HIV-RNA量別の推移と検出感度未満の割合を図2に示す。初回治療例に

おいて、ART開始時のHIV-RNA量 $\geq 100,000$ コピー/mLでは、49.2%、 $< 100,000$ コピー/mLでは、67.6%が24週時点で検出感度未満に到達していた( $p=0.075$ )。

### 3. 薬物血中濃度

DRV血中濃度(70例)を図3に示す。DRVトラフ濃度

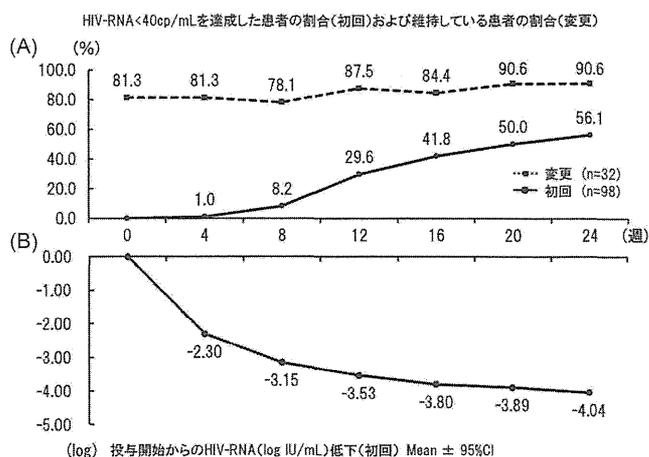


図1 ウイルス学的効果(HIV-RNA量 $< 40$ コピー/mL)およびHIV-RNA量のベースラインからの変化(A)24週における初回治療例および変更例のHIV-RNA量が検出感度(40コピー/mL)未満に到達・維持した患者の割合の推移を示した。(B)24週における初回治療例のHIV-RNA量のベースラインからの変化を示した。

表1 患者背景

症例数または中央値(範囲)	初回 (n=98)	変更 (n=32)
年齢(歳)	41 (18~78)	42 (24~71)
性別(男性:女性)	94:4	30:2
国籍(日本:外国)	95:3	28:4
推定感染経路	同性間:80, 異性間:9 不明・その他:7, 血液製剤:2	同性間:24, 異性間:6 不明・その他:2
HIV-RNA(コピー/mL)	151,000 (1,990~6,210,000)	40 (40~606)
<100,000	37	32
$\geq 100,000$	61	0
CD4細胞数(cells/mm <sup>3</sup> )	117 (3~453)	484 (133~906)
併用薬(バックボーン)	TVD:68, EZC:30	TVD:21, EZC:9, AZT/3TC:2
変更前(キードラッグ)	—	ATV/r:17, LPV/r:10, EFV:2, FPV/r:1, ATV:1, RAL:1
ST合剤使用歴	54	6

TVD (tenofovir/emtricitabine), EZC (abacavir/lamivudine), AZT (zidovudine), 3TC (lamivudine), ATV/r (ritonavir-boosted atazanavir), LPV/r (ritonavir-boosted lopinavir), EFV (efavirenz), FPV/r (ritonavir-boosted fosamprenavir), ATV (atazanavir), RAL (raltegravir)

(中央値)は、1,587ng/mL (範囲:400~9,470)であった。HIV-RNA量が40コピー/mL以上の症例(26例)では、1,667ng/mL (469~6,332)、40コピー/mL未満の症例(44例)では、1,545ng/mL (400~9,470)であった。これらの2群において、DRV血中濃度のトラフ値に有意な差を認めなかった( $p=0.86$ )。また、いずれの群でも、本剤の血中濃度の中央値がEC50値(55ng/mL)の30倍以上、血中濃度の最低値がEC50値の8倍以上であった。

4. 有害事象

全130例中、おもな副作用症状は、下痢35例(26.9%)、

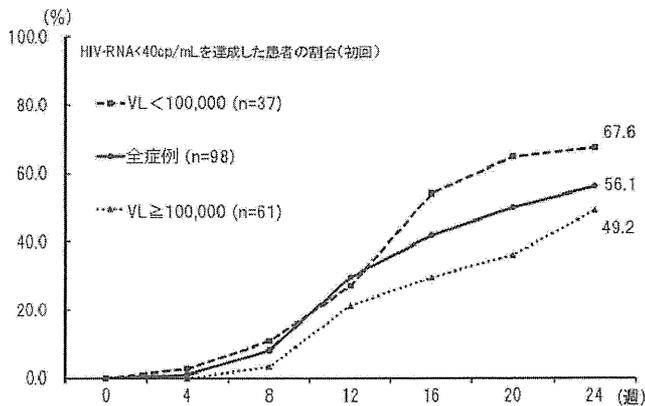


図2 HIV-RNA量別ウイルス学的効果 (HIV-RNA量 < 40 コピー/mL)  
24週における初回治療例のHIV-RNA量が検出感度(40コピー/mL)未満に到達した患者の割合を開始時のHIV-RNA量別に示した。

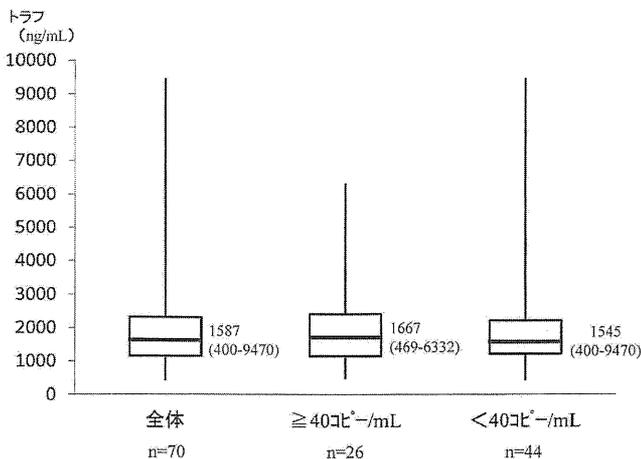


図3 DRV トラフレベル血中濃度  
DRV血中濃度のトラフレベル(中央値)を25パーセントイル、75パーセントイルで示した。

発疹24例(18.5%)、嘔気17例(13.1%)であった(表2)。発疹、発熱、血小板減少を要因とする中止を3例に認めた。また、ST合剤との交叉過敏症について検討したところ、過去にST合剤によるアレルギー症状を発現した症例30例中9例(30.0%)にDRVによると思われる発疹・掻痒感を認めた( $p=0.053$ ) (表3)。

考 察

DRVは、HIV感染者および既存の抗HIV薬に耐性を示す臨床分離株に対して、強力な抗ウイルス活性を示す新規のPIである。HIVプロテアーゼの活性中心で複数のアミノ酸に相互作用することにより、著しく強い結合親和性を示し<sup>3)</sup>、さらにDRVのbis-tetrahydrofuranylurethane (bis-THF) 側鎖が主要活性部位のアミノ酸主鎖に結合するため、薬剤耐性変異による影響を受けにくいことが示されている<sup>4)</sup>。

臨床効果において、24週時点の変更例のHIV-RNA量が検出感度(40コピー/mL)未満に到達・維持していた例は、90.6%であり、他剤からDRV/rへスイッチした症例において良好な結果が得られた。一方、24週時点の初回治

表2 おもな副作用

副作用	初回 (n=98)	変更 (n=32)	合計 (%)
下痢	26	9	35 (26.9%)
発疹	19	5	24 (18.5%)
嘔気	13	4	17 (13.1%)
倦怠感	10	-	10 (7.7%)
頭痛	3	-	3 (2.3%)
ふらつき	2	1	3 (2.3%)
めまい	2	-	2 (1.5%)
掻痒感	2	-	2 (1.5%)
その他	7	1	8 (6.2%)

DRVを含む併用療法(表1)で出現した副作用を記載した。因果関係が特定できない症状を含む。

表3 ST合剤との交叉過敏症

ST合剤による 発熱・発疹	DRVによる発疹・掻痒感	
	あり	なし
あり n=30	9	21
なし n=30	3	27

療例の HIV-RNA 量が検出感度 (40 コピー/mL) 未満に到達・維持していた例は、56.1%であった。抗 HIV 薬の治療経験のない未治療患者を対象とした ARTEMIS 試験における同様の検討では、24 週時点で 80%が検出感度 (50 コピー/mL) 未満に到達・維持したことが報告されている<sup>5)</sup>。当院のデータを同様に解析したところ 50 コピー/mL 未満は 63.3%であり、ARTEMIS 試験よりも低値を示した。また、米国 DHHS ガイドライン<sup>2)</sup> で DRV/r と同様に第一選択薬として推奨されている RAL、エファビレンツ (EFV)、ATV/r の臨床試験 (STARTMRK, ACTG5142, Castle) において、24 週時点の初回治療例の HIV-RNA 量が検出感度 (50 コピー/mL) 未満に到達・維持していた例は、おのおの、87%<sup>6)</sup>、80%<sup>7)</sup>、70%<sup>8)</sup> であり、本研究のデータはそれらと比較しても低値を示した。

その要因として、当院の検討では症例数が少ないことが考えられるが、その他の要因として、服薬アドヒアランス、薬物動態、ART 開始時の HIV-RNA 量、HIV-RNA 量の測定方法などが考えられるため、24 週時点において、HIV-RNA 量が検出感度 (40 コピー/mL) 未満に到達・維持しなかった 41 症例 (初回治療 39 例、変更 2 例) について詳細に検討を行った。服薬状況については問診にて再度確認したが、調査期間中に服薬率が低下した例はなく、アドヒアランス不良患者は認めなかった。検討症例のなかで、血中濃度を測定することが可能であった 26 例の DRV トラフ濃度 (中央値) は、HIV-RNA 量が 40 コピー/mL 未満に到達・維持した症例との間に有意差を認めず、ARTEMIS 試験のトラフ濃度 (中央値) 2,041 ng/mL (368~7,242) と同様な数値を示した<sup>9)</sup>。また、DRV の治療上有効な血中濃度とされている EC<sub>50</sub> 値 55 ng/mL を下回る症例は認めなかった (図3)<sup>10)</sup>。HIV-RNA 量別の検討では、ART 開始時  $\geq 100,000$  コピー/mL の症例は、 $< 100,000$  コピー/mL の症例に比べ、検出感度未満の到達・維持が低い傾向にあったが有意差は認めなかった。HIV-RNA 量の測定法は、2007 年第 4 半期より、TaqMan 法 (リアルタイム PCR 法) に切り替えられたが、外部委託検査として行われた際に、従来の Amplicor 法より測定結果が高値になる例のあることが問題とされていた。偽高値の原因としては、検体の前処理で血漿 (血清) 中に残存した細胞成分が HIV-RNA 量の測定に影響したものと考えられており、測定前の検体処理として、再度遠心分離を行うことにより、正しい測定結果が得られることが報告されている<sup>11)</sup>。当院における HIV-RNA 量測定は、院内臨床検査科において測定されており、上記のような問題は発生しておらず、今回の要因とは無関係であると考えられた。以上の検討から現時点において、臨床効果が低値を示す要因を特定できなかった。DHHS ガイドラインでは、治療開始後 24 週以降に

2 回連続して HIV-RNA 量 200 コピー/mL に到達・維持できない場合をウイルス学的失敗と明記している<sup>2)</sup>。検討症例の 24 週時点の HIV-RNA 量の範囲は、41~281 コピー/mL、HIV-RNA 量  $> 200$  コピー/mL は、3 症例 (初回治療 2 例、変更 1 例) であり、DRV に対する耐性変異を示した症例は認めなかった。その後の短期間の観察においては、3 症例のうち 2 症例については HIV-RNA 量の低下が認められ、DHHS のガイドラインが定義するウイルス学的失敗には相当しなかった。今後さらに解析症例数を増やすとともに、48 週や 96 週におけるデータの蓄積を行い、長期間の臨床効果について検討する必要があると考えられた。

おもな副作用は、下痢、発疹、嘔気であった。発疹の発現率は 18.5%であり、そのなかで重症型多形紅斑を 1 例に認め投与を中止した。DRV はスルホンアミド基を有するため、交叉過敏症が現われる可能性があることから、スルホンアミド系薬剤に過敏症の既往歴のある患者には慎重に投与することとされている<sup>12)</sup>。海外臨床試験における過敏症の発現頻度は 9%と報告されており<sup>12)</sup>、当院データにおいて、有意差は認めないものの、ST 合剤との交叉過敏症の発現率が高い傾向にあったことから、ST 合剤で過敏症を認めた症例に DRV を投与する際は、開始後数週間の皮膚症状の発現に注意する必要があると考えられた。

今回、当院において DRV/r を服用している症例を対象に、臨床効果および安全性について検討した。DRV/r は、1 日 1 回投与が可能であり、併用薬である RTV の冷蔵保存が不要となったことから、患者の利便性は高い薬剤と思われる。一方、海外の臨床試験に比べ、当院 24 週時点における初回治療群の検出感度未満達成率は低く、国内の他施設からも同様の報告が存在する<sup>13)</sup>。本研究の参加症例の服薬アドヒアランスは良好で、DRV 血中濃度も海外データと同様な結果を示したことから、現時点で検出感度未満達成率が低くなった要因を明らかにすることはできなかった。本研究は単施設による短期間の後ろ向き観察研究という制限があるため、24 週時点で HIV-RNA 量の低下速度が遅いという結果のみで、DRV の劣性を断定することはできない。長期間の安定した治療効果が望まれる現在、利便性や忍容性に優れる DRV の臨床効果を検討するには、今後、より多くのデータを集積・解析することが必要であると考えられた。

## 文 献

- 1) Imaz A, del Saz SV, Ribas MA, Curran A, Caballero E, Falcó V, Crespo M, Ocaña I, Diaz M, de Gopegui ER, Riera M, Ribera E: Raltegravir, etravirine, and ritonavir-boosted darunavir: A safe and successful rescue regimen for multidrug-resistant HIV-1 infection. *J Acquir Immun*

- Deficiency Syndromes 52 : 382-386, 2009.
- 2) The Department of Health and Human Services : Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, revised on October 14, 2011.
  - 3) Dierynck I, De Wit M, Gustin E, Keuleers I, Vandersmissen J, Hallenberger S, Hertogs K : Binding kinetics of darunavir to human immunodeficiency virus type 1 protease explain the potent antiviral activity and high genetic barrier. *J Virol* 81 : 13845-13851, 2007.
  - 4) Kou Y, Nakata H, Maeda K, Ogata H, Bilcer G, Devasamudram T, Kincaid JF, Boross P, Wang Y-F, Tie Y, Volarath P, Gaddis L, Harrison RW, Weber IT, Ghosh AK, Mitsuya H : Novel bis-tetrahydrofuranylurethane-containing nonpeptidic protease inhibitor (PI) UIC-94017 (TMC114) with potent activity against multi-PI-resistant human immunodeficiency virus in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 47 : 3123-3129, 2003.
  - 5) Ortiz R, Dejesus E, Khanlou H, Voronin E, van Lunzen J, Andrade-Villanueva J, Fourie J, De Meyer S, De Pauw M, Lefebvre E, Vangeneugden T, Spinosa-Guzman S : Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS* 22 : 1389-1397, 2008.
  - 6) Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, Pollard RB, Madruga JV, Berger DS, Zhao J, Xu X, Williams-Diaz A, Rodgers AJ, Barnard RJ, Miller MD, DiNubile MJ, Nguyen BY, Leavitt R, Sklar P : Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection : A multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 374 : 796-806, 2009.
  - 7) Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, Peeples L, Powderly WG, Klingman KL, Garren KW, George T, Rooney JF, Brizz B, Lalloo UG, Murphy RL, Swindells S, Havlir D, Mellors JW : Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 358 : 2095-2106, 2008.
  - 8) Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N, Moyle G, Mancini M, Percival L, Yang R, Thiry A, McGrath D : Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients : 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet* 372 : 646-655, 2008.
  - 9) Boffito M, Miralles D, Hill A : Pharmacokinetics, efficacy, and safety of darunavir/ritonavir 800/100 mg once-daily in treatment-naïve and -experienced patients. *HIV Clin Trials* 9 : 418-427, 2008.
  - 10) Tibotec Inc. PREZISTA™ (darunavir) Prescribing Information. December 2011. Available from : <http://www.prezista.com>.
  - 11) 福武勝幸 : 血中 HIV-1RNA 量測定キット TaqMan HIV-1「オート」の精度向上のための検討. *臨床病理* 57 (補冊) : 159, 2009.
  - 12) ヤンセンファーマ株式会社 : プリジスタナイーブ錠 400mg・プリジスタ錠 300mg. インタビューフォーム. 第7版, 2011 (6月改訂).
  - 13) 上平朝子, 菅沼明彦, 塚田訓久, 横幕能行 : 長期治療のマネジメントを考えた ARV の選択—臨床医の経験に学ぶ—. 第25回日本エイズ学会学術集会・総会抄録集, pp 6-8.

## Efficacy and Safety of Once-Daily Darunavir/Ritonavir in Treatment HIV-Infected Patients at Our Hospital

Munehiro YOSHINO<sup>1)</sup>, Hiroki YAGURA<sup>1)</sup>, Hiroyuki KUSHIDA<sup>1)</sup>, Hitoshi YONEMOTO<sup>2)</sup>, Kazuyuki HIROTA<sup>2)</sup>, Hiroki BANDO<sup>2)</sup>, Keishiro YAJIMA<sup>2)</sup>, Yusuke KOIZUMI<sup>2)</sup>, Hiroshi OTERA<sup>2)</sup>, Sinjiro TOMINARI<sup>2)</sup>, Dai WATANABE<sup>2)</sup>, Takeshi KUWAHARA<sup>3)</sup>, Yasuharu NISHIDA<sup>2)</sup>, Tomoko UEHIRA<sup>2)</sup>, and Takuma SHIRASAKA<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Pharmacy, National Hospital Organization Osaka National Hospital,

<sup>2)</sup> AIDS Medical Center, National Hospital Organization Osaka National Hospital,

<sup>3)</sup> Department of Pharmacy, National Cerebral and Cardiovascular Center Hospital

**Objectives** : Darunavir/ritonavir (DRV/r) is recommended in the major guidelines as the first-choice protease inhibitor that can be administered once daily. The efficacy and safety were examined in HIV-infected patients taking DRV/r including regimens at our hospital.

**Subjects and Methods** : A retrospective study was conducted on the efficacy and safety in cases of first-line treatment administered 24 weeks or more and cases of treatment-experienced, as of late March 2011.

**Results** : There were 98 first-line treatment cases and 32 cases of treatment-experienced. The most common adverse events were diarrhea and rash. The HIV-RNA levels 4 weeks after the start of administration in the first-line treatment group decreased to an average of 2.3 log<sub>10</sub> copies/mL. At 24 weeks, 56% of the first-line treatment group and 91% of the treatment-experienced group achieved HIV-RNA less than 40 copies/mL. Median (range) of DRV trough concentrations were 1,587 ng/mL (400-9,470).

**Conclusion** : In our hospital, the rate of HIV-RNA less than 40 copies/mL in the first-line treatment group at 24 weeks was lower compared to overseas clinical trials (ARTEMIS). Adherence in the cases examined was good, and DRV blood concentrations showed the same results as overseas data. There is a need to gather and analyze even more data in the future to study long-term clinical effects.

**Key words** : darunavir, once-daily, efficacy, safety, HIV

厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業

「HIV感染症の医療体制の整備に関する研究」班  
平成24年度 総括・分担研究報告書

---

発行日 2013年3月31日

発行者 研究代表者 山本 政弘

発行所 研究班事務局  
(独) 国立病院機構九州医療センター  
AIDS/HIV 総合治療センター  
〒810-8563 福岡市中央区地行浜1-8-1

---

