

今後本モデルの精緻化のさいに考慮すべきこととして、費用と効果の両面での discounting の設定の難しさを指摘された。具体的には、本研究で実施した期待生存年を用いる場合、長い将来に渡って discounting を考慮する必要があるが、その仮定が難しいことから Prof. Brandeau のグループが実施したように、分析対象年度を限定して分析をすべきとのコメントをいただいた。また、本モデルの精緻化と論文化には、HIV 感染のハイリスクグループに注目した分析を行うのが適切と思われるほか、既存文献の情報を如何に多く集めモデルに活用するかが重要、とのアドバイスもいただいた。さらに、わが国と同様の医療資源が充分にあり、かつ HIV 罹患率の低い状況での HIV 早期発見・早期治療の費用対効果分析として、英国の事例を用いた論文化が現時点で最終段階にあり、わが国における分析および論文化にその研究が参考になるであろうとのアドバイスをいただいた。

<経済分析全般>

費用対効果分析を含む経済分析の専門家である London School of Hygiene and Tropical Medicine (LSHTM) の Dr. Ipek Gurol と Imperial College Business School の Dr. Tim Heymann 及び Prof. Christopher Chapman と、2014年2月5日および7日に英国・ロンドンにおいて、費用対効果分析モデルの構築に関する意見交換を行った。3名の研究者からは、費用推計をできるだけ精緻に実施することと、QALY の推計にあたり生活の質指標 (QOL index) のより精緻な仮定を導入することで、分析の精緻化に貢献できるとのアドバイスをいただいた。

D. 考察

本年度研究において、HIV 早期発見・早期治療の費用対効果分析が、先行研究で構築されたモデルを応用し、既存データを用いて分析可能であることが示唆された。先行研究で構築された費用対効果分析は、大きく分けて CEPAC モデル、PATH モデル、HIV Epidemic and Economic モデルの3つに区分され、そのうち PATH モデルと HIV Epidemic and Economic モデルのわが国への適用可能性が示唆された。

本モデルを用いてわが国における HIV 早期発見・早期治療の費用対効果を概算した結果、HIV 検査受診群はいきなり AIDS 群に比べ、費用対効果費比が低かったことから、わが国においては、HIV 検査に

よる HIV 早期発見・早期治療の費用対効果が大きいことが示唆された。

さらに2012年度のわが国の HIV 早期発見・早期治療の費用対効果比は約 4,396.9 千円 (約 US\$ 50,525) と試算された。本研究と同様に HIV スクリーニングや早期発見に関する費用対効果を推計した既存研究によると、Yazdanpanah ら¹¹⁾ によるフランスにおける HIV スクリーニングの ICER (incremental cost-effectiveness ratio、増分費用対効果比) は約 57,400 EURO、Sanders ら¹²⁾ による米国における HIV スクリーニングの ICER は約 US\$36,390、Gopalappa ら¹³⁾ による米国における早期治療の ICER は約 US\$ 62,200 と推計されている。以上より、わが国の HIV/AIDS の早期発見・早期治療対策は、欧米の HIV スクリーニングプログラムとほぼ同様の費用対効果を示すことが示唆された。

本研究の課題としては、以下が挙げられる。

- 1) 本研究で用いた費用対効果の推計ロジックは最も単純化したものであり、今後精緻化を行う必要がある。
- 2) HIV 検査のうち、保健所実施分と病院等医療機関での実施分に区分して推計を実施すべきであると考えられるが、本年度研究では HIV 検査全体で実施した。
- 3) HIV/AIDS 患者モデルの受療率や AIDS 発症率、二次感染率などの各種仮定については、専門家の意見を踏まえて検証する必要がある。また、QOL の年次変化や治療内容等を加味した詳細モデルを今後検討すべきであると考えられる。
- 4) 費用の推計は、厚生労働省のナショナルデータベースなどを用いて正確に行うことがおそらく可能であり、来年度に出来るだけ実施したい。なお、昨年度研究において、AIDS 患者一人あたり年間入院医療費は、約 121~386 万円と推計されており、本研究での推計値の約 449 万円とある程度整合性がとれている可能性がある。
- 5) 効用の推計は、既存研究の結果を用いたが、その妥当性についてはさらなる検討が必要である。

本年度研究においては、入手可能なデータと単純化したモデルを用い、費用対効果の簡易推計を行った。今回利用したデータとモデルの妥当性については今後検討が必要で、より正確なデータとより精緻なモデルを用いた分析の精緻化が必須と考えられる。

次年度は分析の精緻化を行ったうえで、わが国における HIV 早期発見・早期治療の費用対効果を推計し、今後の HIV 早期発見・早期治療を含む

HIV/AIDS対策に関する提言を行う予定である。

E. 結論

わが国におけるHIV早期発見・早期治療の費用対効果分析は、先行研究のモデルを応用することで実施可能であることが示唆された。また、本研究で構築したHIV/AIDS患者モデルを用いたわが国の費用対効果分析の分析によれば、HIV検査群は非検査群に比べて費用対効果が高いことが示唆された。来年度は、本モデルの精緻化を行い、わが国のHIV早期発見・早期治療の費用対効果を試算し、その結果を踏まえて政策提言を実施する予定である。

参考文献

- 1) 厚生労働省エイズ動向委員会 平成24年エイズ発生動向年報 厚生労働省2012
- 2) Nakagawa F, Lodwick RK, Smith CJ, et al. Projected life expectancy of people with HIV according to timing of diagnosis. *Aids* 2012;26:335-43.
- 3) 東京都江戸川区健康部保健予防課感染症第一係 平成18年度江戸川区「行政評価」事務事業分析シート HIV検査・相談. 東京都江戸川区役所 2006
- 4) 日本臨床検査薬協会 web トピックスHIV (Accessed 7th January, 2014, at <http://www.jacr.or.jp/topics/07HIV/04.html>.)
- 5) Kingston-Riechers J. The economic cost of HIV/AIDS in Canada. *Canadian AIDS Society*2011.
- 6) Holtgrave DR. Costs and consequences of the US Centers for Disease Control and Prevention's recommendations for opt-out HIV testing. *PLoS medicine* 2007;4:e194.
- 7) Walensky RP, Weinstein MC, Kimmel AD, et al. Routine human immunodeficiency virus testing: an economic evaluation of current guidelines. *The American journal of medicine* 2005;118:292-300.
- 8) Yazdanpanah Y, Sloan CE, Charlois-Ou C, et al. Routine HIV screening in France: clinical impact and cost-effectiveness. *PloS one* 2010;5:e13132.
- 9) Sanders GD, Bayoumi AM, Sundaram V, et al. Cost-effectiveness of screening for HIV in the era of highly active antiretroviral therapy. *The New England journal of medicine* 2005;352:570-85.
- 10) Long EF, Brandeau ML, Owens DK. The cost-effectiveness and population outcomes of expanded HIV screening and antiretroviral treatment in the United States. *Annals of internal medicine* 2010;153:778-89.
- 11) Yazdanpanah Y, Sloan CE, Charlois-Ou C, et al. Routine HIV screening in France: clinical impact and cost-effectiveness. *PloS one* 2010;5:e13132.
- 12) Sanders GD, Anaya HD, Asch S, et al. Cost-effectiveness of strategies to improve HIV testing and receipt of results: economic analysis of a randomized controlled trial. *Journal of general internal medicine* 2010;25:556-63.
- 13) Gopalappa C, Farnham PG, Hutchinson AB, Sansom SL. Cost effectiveness of the National HIV/AIDS Strategy goal of increasing linkage to care for HIV-infected persons. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 2012;61:99-105.

謝辞

本研究の実施にあたり、奈良県立医科大学健康政策医学講座今村知明教授から貴重な意見を頂戴した。また、同講座の豊國佳子氏をはじめスタッフの皆様の多大なご協力により本研究を実施した。さらに本研究における文献調査は、大阪市立大学医学部看護学科・荒木容子氏、中嶋紘子氏、円山玲奈氏、樽井麻衣子氏の協力により実施した。ご協力いただいた皆様に深謝する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 原著論文

なし

2. 口頭発表

なし

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



HIV診療における全身管理のための研究（メンタルヘルス等を含む）

研究分担者 瀧永 博之

（独）国立国際医療研究センター

エイズ治療・研究開発センター 治療開発室長

研究要旨

血友病包括外来において、リハビリテーション科に加えて、国立国際医療センター消化器科野崎医師による肝臓専門診療と、東京大学医科学研究所整形外科竹谷医師による血友病性関節症専門診療が可能になった。両者とも受診患者が増えつつある。ACC受診患者全体の過去10年間の受診数を解析したところ、患者一人あたりのACC受診回数はむしろ減少しており、他科受診の回数が増加していた。特に腎臓内科、循環器内科、内分泌代謝内科、精神科の受診が増加していた。精神科受診の増加は著しく、内訳としては、血友病HIV感染者、MSMのHIV感染者の精神科受診が多く、精神科診断病名としては適応障害が最も多かった。スムーズな他科受診のためのシステム、適切なタイミングで他科に紹介するためのスクリーニングシステムが必要である。

A. 研究目的

全国レベルのHIV診療体制は整備が進みつつあるにも関わらず、感染者の死亡例はまだまだ見られ、特に血友病のHIV感染者の予後についてはけして楽観視できない。薬害HIV感染被害者の救済医療の実践・継続的な改善を可能なものとするために、精神面も含めた全身管理のための研究を行う。

B. 研究方法

平成23年7月にエイズ治療・研究開発センター（ACC）に救済医療室を設置した。救済医療室は肝治療班と血友病治療班からなり、肝治療班にはACC医師1名・血液内科医師1名・消化器内科医師2名が兼任し、血友病治療班にはACC医師1名・整形外科医師1名・リハビリテーション科医師1名が兼任する。また、救済医療室の総括としてACC医師1名とコーディネーターナース1名が兼任している。救済医療の実施場所として、通常のACC外来と消化器内科外来の隣に「血友病包括外来」を設置した。

HIV診療における全身管理に必要な診療科を明らかにするため、過去10年間のACC受診患者の他科受診状況を解析した。メンタルヘルスの現状を把握するため、精神科併診患者の性別・感染経路・年齢・精神科診断病名を解析した。

（倫理面への配慮）

個人情報と保護するため、個人を特定できるような情報は外部には出さない。

C. 研究結果

かねてから強い要望のあった包括外来での他科医師による診療であるが、リハビリテーション科に加え、平成25年6月から消化器内科野崎医師による肝臓専門診療（毎月第一月曜日13時～15時）、7月から東京大学医科学研究所整形外科竹谷医師による血友病関節症診療（毎月第二金曜日14時～16時）が可能となった。平成25年の血友病包括外来の利用状況は、のべ521回の受診で使用された。そのうち、新規のリハビリテーション科受診が3例、整形外科竹谷医師受診が4例、消化器内科野崎医師受診が18例であった。

過去10年間の受診状況は、毎年200人以上の新規受診者があり登録患者数は倍増しているにもかかわらず、一年間のACC受診総数は2003年が約9,000回、2012年が約13,000回と、この10年間で患者一人あたりのACC受診回数はむしろ減少していた。抗HIV療法の発展に伴い、安定期にある患者の割合が増えたためと思われる。ところが、他科受診の一年間の総数は、腎臓内科が約20回から約110回、循

環器内科が約50回から約110回、内分泌代謝内科が約100回から約450回と、この10年間で著しく増加していた。抗HIV療法の副作用による受診や所謂成人病の診療が重要性を増してきていることがうかがわれた。更に、精神科受診は、約250回から約650回と、元々多いが更に増加している傾向にあり、HIV診療におけるメンタルヘルスが益々重要性を増していることが明らかとなった。

2010年から2012年の三年間の精神科初診患者の内訳は、MSMや血友病患者で多く、異性間感染による患者は比較的少なかった。また、年齢は30代から40代前半が多く、精神科診断病名では適応障害が最多だった。

D. 考察

血友病HIV感染者、性感染によるHIV感染者のいずれの診療においても他科受診の必要性は今後も高まると思われる。スムーズな他科受診のためのシステム、適切なタイミングで他科に紹介するためのスクリーニングシステムが必要である。

E. 結論

血友病包括外来において、リハビリテーション科に加えて、肝臓専門診療と血友病性関節症専門診療が可能になった。両者とも受診患者が増えつつある。ACC受診患者全体の他科受診数も増加しており、特に腎臓内科、循環器内科、内分泌代謝内科、精神科の受診が増加している。精神科の受診は、血友病HIV感染者とMSMのHIV感染者で比較的多く、メンタルヘルスの重要性が増している。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 原著論文

- 1) Nishijima T, Gatanaga H, Komatsu H, Takano M, Ogane M, Ikeda K, Oka S. High Prevalence of Illicit Drug Use in Men Who Have Sex with Men with HIV-1 Infection in Japan. *PLoS One*. 2013;8(12): e81960.
- 2) Mizushima D, Tanuma J, Kanaya F, Nishijima T, Gatanaga H, Lam NT, Dung NT, Kinh NV, Kikuchi Y, Oka S. WHO antiretroviral therapy guidelines 2010 and impact of tenofovir on chronic kidney disease in Vietnamese HIV-infected patients. *PLoS One*. 2013;8(11):e79885.
- 3) Nishijima T, Hamada Y, Watanabe K, Komatsu H, Kinai E, Tsukada K, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S. Ritonavir-boosted darunavir is rarely associated with nephrolithiasis compared with ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected patients. *PLoS One*. 2013;8(10):e77268.
- 4) Watanabe K, Murakoshi H, Tamura Y, Koyanagi M, Chikata T, Gatanaga H, Oka S, Takiguchi M. Identification of cross-clade CTL epitopes in HIV-1 clade A/E-infected individuals by using the clade B overlapping peptides. *Microbes Infect*. 2013;15(13): 874-86.
- 5) Nishijima T, Gatanaga H, Shimbo T, Komatsu H, Endo T, Horiba M, Koga M, Naito T, Itoda I, Tei M, Fujii T, Takada K, Yamamoto M, Miyakawa T, Tanabe Y, Mitsuya H, Oka S; SPARE study team. Switching tenofovir/emtricitabine plus lopinavir/r to raltegravir plus Darunavir/r in patients with suppressed viral load did not result in improvement of renal function but could sustain viral suppression: a randomized multicenter trial. *PLoS One*. 2013;8(8): e73639.
- 6) Nishijima T, Gatanaga H, Komatsu H, Takano M, Ogane M, Ikeda K, Oka S. Illicit drug use is a significant risk factor for loss to follow up in patients with HIV-1 infection at a large urban HIV clinic in Tokyo. *PLoS One*. 2013;8(8):e72310.
- 7) Tanuma J, Sano K, Teruya K, Watanabe K, Aoki T, Honda H, Yazaki H, Tsukada K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S. Pharmacokinetics of rifabutin in Japanese HIV-infected patients with or without anti-retroviral therapy. *PLoS One*. 2013;8(8):e70611.
- 8) Tsuchiya K, Ode H, Hayashida T, Kakizawa J, Sato H, Oka S, Gatanaga H. Arginine insertion and loss of N-linked glycosylation site in HIV-1 envelope V3 region confer CXCR4-tropism. *Sci Rep*. 2013;3: 2389.
- 9) Iijima K, Okudaira N, Tamura M, Doi A, Saito Y, Shimura M, Goto M, Matsunaga A, Kawamura YI, Otsubo T, Dohi T, Hoshino S, Kano S, Hagiwara S, Tanuma J, Gatanaga H, Baba M, Iguchi T, Yanagita M, Oka S, Okamura T, Ishizaka Y. Viral protein R of human immunodeficiency virus type-1 induces retrotransposition of long interspersed element-1. *Retrovirology*. 2013;10:83.

- 10) Hamada Y, Nagata N, Shimbo T, Igari T, Nakashima R, Asayama N, Nishimura S, Yazaki H, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Akiyama J, Ohmagari N, Uemura N, Oka S. Assessment of antigenemia assay for the diagnosis of cytomegalovirus gastrointestinal diseases in HIV-infected patients. *AIDS Patient Care STDS*. 2013;27(7):387-91.
- 11) Motozono C, Miles JJ, Hasan Z, Gatanaga H, Meribe SC, Price DA, Oka S, Sewell AK, Ueno T. CD8(+) T cell cross-reactivity profiles and HIV-1 immune escape towards an HLA-B35-restricted immunodominant Nef epitope. *PLoS One*. 2013; 8(6):e66152.
- 12) Gatanaga H, Murakoshi H, Hachiya A, Hayashida T, Chikata T, Ode H, Tsuchiya K, Sugiura W, Takiguchi M, Oka S. Naturally selected rilpivirine-resistant HIV-1 variants by host cellular immunity. *Clin Infect Dis*. 2013;57(7):1051-5.
- 13) Mizushima D, Nishijima T, Gatanaga H, Tsukada K, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S. Preemptive therapy prevents cytomegalovirus end-organ disease in treatment-naïve patients with advanced HIV-1 infection in the HAART era. *PLoS One*. 2013;8(5): e65348.
- 14) Nishijima T, Komatsu H, Teruya K, Tanuma J, Tsukada K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S. Once-daily darunavir/ritonavir and abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine for treatment-naïve patients with a baseline viral load of more than 100 000copies/ml. *AIDS*. 2013;27(5):839-42.
- 15) Yanagisawa K, Tanuma J, Hagiwara S, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S. Epstein-Barr viral load in cerebrospinal fluid as a diagnostic marker of central nervous system involvement of AIDS-related lymphoma. *Intern Med*. 2013;52(9):955-9.
- 16) Nishijima T, Takano M, Ishisaka M, Komatsu H, Gatanaga H, Kikuchi Y, Endo T, Horiba M, Kaneda S, Uchiumi H, Koibuchi T, Naito T, Yoshida M, Tachikawa N, Ueda M, Yokomaku Y, Fujii T, Higasa S, Takada K, Yamamoto M, Matsushita S, Tateyama M, Tanabe Y, Mitsuya H, Oka S; Epzicom-Truvada study team. Abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine with atazanavir/ritonavir for treatment-naïve Japanese patients with HIV-1 infection: a randomized multicenter trial. *Intern Med*. 2013;52(7):735-44.
- 17) Shindo T, Nishijima T, Teruya K, Mizushima D, Gatanaga H, Oka S. Combination of high-dose dexamethasone and antiretroviral therapy rapidly improved and induced long-term remission of HIV-related thrombocytopenic purpura. *J Infect Chemother*. 2013 Dec;19(6):1170-2.
- 18) Gatanaga H, Hayashida T, Tanuma J, Oka S. Prophylactic effect of antiretroviral therapy on hepatitis B virus infection. *Clin Infect Dis*. 2013;56(12): 1812-9.
- 19) Lee JH, Hachiya A, Shin SK, Lee J, Gatanaga H, Oka S, Kirby KA, Ong YT, Sarafianos SG, Folk WR, Yoo W, Hong SP, Kim SO. Restriction fragment mass polymorphism (RFMP) analysis based on MALDI-TOF mass spectrometry for detecting antiretroviral resistance in HIV-1 infected patients. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(6):E263-70.
- 20) Nishijima T, Shimbo T, Komatsu H, Takano M, Tanuma J, Tsukada K, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S. Urinary beta-2 microglobulin and alpha-1 microglobulin are useful screening markers for tenofovir-induced kidney tubulopathy in patients with HIV-1 infection: a diagnostic accuracy study. *J Infect Chemother*. 2013;19(5):850-7.
- 21) Hamada Y, Nagata N, Honda H, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S. Idiopathic oropharyngeal and esophageal ulcers related to HIV infection successfully treated with antiretroviral therapy alone. *Intern Med*. 2013;52(3):393-5.
- 22) Yagita Y, Kuse N, Kuroki K, Gatanaga H, Carlson JM, Chikata T, Brumme ZL, Murakoshi H, Akahoshi T, Pfeifer N, Mallal S, John M, Ose T, Matsubara H, Kanda R, Fukunaga Y, Honda K, Kawashima Y, Ariumi Y, Oka S, Maenaka K, Takiguchi M. Distinct HIV-1 escape patterns selected by cytotoxic T cells with identical epitope specificity. *J Virol*. 2013;87(4):2253-63.

2. 口頭発表

- 1) 瀧永博之：症例から考えるHIV感染症/AIDS診療 抗HIV療法に失敗した場合の対処 第87回日本感染症学会学術講演会 2013年6月 横浜
- 2) 青木孝弘、水島大輔、西島健、木内英、渡辺恒二、矢崎博久、田沼順子、塚田訓久、照屋勝治、瀧永博之、菊池嘉、岡慎一：低用量ST合剤によるHIV関連ニューモシスチス肺炎の治療の後視的検討 第87回日本感染症学会学術講演会 2013年6月 横浜
- 3) 塚田訓久、瀧永博之、水島大輔、西島健、青木孝弘、渡辺恒二、木内英、矢崎博久、田沼順子、照屋勝治、菊池嘉、岡慎一：当センターにおけるRilpivirineの使用成績 第87回日本感染症学会学術講演会 2013年6月 横浜
- 4) 青木孝弘、水島大輔、西島健、木内英、矢崎博久、田沼順子、塚田訓久、照屋勝治、瀧永博之、菊池嘉、岡慎一：潜在性結核へ治療を適用したHIV感染者の検討 第87回日本感染症学会学術講演会 2013年6月 横浜

- 5) 湯永博之：「HIV感染症とAging」長期合併症予防を考慮したARTの選択 第27回日本エイズ学会学術講演会 2013年11月 熊本
- 6) 湯永博之：「日本の臨床試験は必要かーエジュラントを例に考察するー」国内の多施設共同臨床研究と予期せぬ副作用症例 第27回日本エイズ学会学術講演会 2013年11月 熊本
- 7) 山元佳、上村悠、的野多加志、柳川泰昭、石金正裕、水島大輔、西島健、青木孝弘、木内英、渡辺恒二、本田元人、矢崎博久、田沼順子、塚田訓久、照屋勝治、湯永博之、菊池嘉、岡慎一：CD4数200/ μ L以上にも関わらずエイズ発症に至った20症例における検討 第27回日本エイズ学会学術講演会 2013年11月 熊本
- 8) 上村悠、石金正裕、田沼順子、塚田訓久、照屋勝治、湯永博之、菊池嘉、岡慎一：HIV患者のMycobacterium kansasiiの共感染の一例 第27回日本エイズ学会学術講演会 2013年11月 熊本
- 9) 木内英、叶谷文彦、水島大輔、西島健、渡辺恒二、青木孝弘、矢崎博久、本田元人、田沼順子、塚田訓久、照屋勝治、湯永博之、菊池嘉、岡慎一：HIV感染者における骨密度、およびその低下要因 第27回日本エイズ学会学術講演会 2013年11月 熊本
- 10) 西島健、湯永博之、遠藤知之、堀場昌英、古賀道子、内藤俊夫、伊戸田一郎、鄭真徳、藤井輝久、高田清式、山本政弘、宮川寿一、田邊嘉也、満屋裕明、岡慎一：テノホビル/エムトリシタビン・ロピナビル/リトナビル内服剤を現行レジメンとラルテグラビル・ダルナビル/リトナビルに無作為割付する多施設共同臨床試験 第27回日本エイズ学会学術講演会 2013年11月 熊本
- 11) 近田貴敬、Jonathan M. Carlson、田村美子、Mohamed Ali Borghan、成戸卓也、端本昌夫、村越勇人、Simon Mallal、Mina John、湯永博之、岡慎一、Zabrina L. Brumme、滝口雅文：日本人と白人におけるHIV-1サブタイプBのHLA-Associated Polymorphismの比較 第27回日本エイズ学会学術講演会 2013年11月 熊本
- 12) 水島大輔、田沼順子、叶谷文彦、湯永博之、菊池嘉、岡慎一：ハノイのHIV感染者におけるテノフォビル使用による腎機能障害に対する影響 第27回日本エイズ学会学術講演会 2013年11月 熊本
- 13) 本田元人、上村悠、杉原淳、柳川泰昭、的野多加志、石金正裕、山元佳、水島大輔、西島健、木内英、青木孝弘、渡辺恒二、矢崎博久、田沼順子、塚田訓久、湯永博之、照屋勝治、菊池嘉、岡慎一：CD4数200/ μ L以上にも関わらずエイズ発症に至った20症例における検討 第27回日本エイズ学会学術講演会 2013年11月 熊本
- 14) 青木孝弘、石金正裕、水島大輔、西島健、木内英、渡辺恒二、本田元人、矢崎博久、田沼順子、塚田訓久、照屋勝治、湯永博之、菊池嘉、岡慎一：HIV合播種性MAC症における血清学的診断の後視的検討 第27回日本エイズ学会学術講演会 2013年11月 熊本
- 15) 大金美和、池田和子、塩田ひとみ、中家奈緒美、木下真理、小山美紀、伊藤紅、田沼順子、照屋勝治、塚田訓久、湯永博之、菊池嘉、岡慎一：HIV感染血友病患者の包括的視点による支援特性のパイロット調査 第27回日本エイズ学会学術講演会 2013年11月 熊本
- 16) 池田和子、西城淳美、服部久恵、大金美和、塩田ひとみ、伊藤紅、小山美紀、木下真理、中家奈緒美、照屋勝治、田沼順子、塚田訓久、湯永博之、菊池嘉、岡慎一：HIV感染症患者の長期療養支援の検討ー薬害被害者の入院と連携状況についてー 第27回日本エイズ学会学術講演会 2013年11月 熊本
- 17) 木下真理、池田和子、塩田ひとみ、小山美紀、伊藤紅、杉野祐子、大金美和、塚田訓久、田沼順子、照屋勝治、湯永博之、菊池嘉、岡慎一：(独)国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センターにおける外国人患者の療養状況 第27回日本エイズ学会学術講演会 2013年11月 熊本
- 18) 塚田訓久、水島大輔、西島健、青木孝弘、木内英、渡辺恒二、本田元人、矢崎博久、田沼順子、湯永博之、照屋勝治、菊池嘉、岡慎一：当センターにおける初回抗HIV療法の動向 第27回日本エイズ学会学術講演会 2013年11月 熊本
- 19) 西島健、照屋勝治、塚田訓久、杉原淳、柳川泰昭、的野多加志、石金正裕、山元佳、水島大輔、青木孝弘、渡辺恒二、木内英、本田元人、矢崎博久、田沼順子、湯永博之、菊池嘉、岡慎一：初回治療における1日1回投与Darunavirの治療成績：48週データ 第27回日本エイズ学会学術講演会 2013年11月 熊本
- 20) 叶谷文秀、石坂美知代、湯永博之、山本健二、岡慎一：抗HIV療法における低毒性長期暴露時の骨副作用モニターー当院マラビロク治療症例の場合ー 第27回日本エイズ学会学術講演会 2013年11月 熊本
- 21) 大木桜子、土屋亮人、林田庸総、酒井真依、増田純一、千田昌之、湯永博之、水野宏一、菊池嘉、和泉啓司郎、岡慎一：日本人HIV患者におけるダルナビル血中濃度の検討 第27回日本エイズ学会学術講演会 2013年11月 熊本
- 22) 林田庸総、土屋亮人、湯永博之、岡慎一：Deep sequencingを用いたX4ウイルスの出現およびその後の進化の解析 第27回日本エイズ学会学術講演会 2013年11月 熊本

- 23) 阪井恵子、近田貴敬、長谷川真理、瀧永博之、岡 慎一、滝口雅文：無治療の日本人HIV感染者におけるGag依存のウイルス増殖能と病態進行性の網羅的解析 第27回日本エイズ学会学術講演会 2013年11月 熊本
- 24) 椎野禎一郎、服部純子、瀧永博之、吉田 繁、石ヶ坪良明、近藤真規子、貞升健志、横幕能行、古賀道子、上田幹夫、田邊嘉也、渡辺 大、森治代、南 留美、健山正男、杉浦 互：国内感染者集団の大規模塩基配列4：サブタイプと感染リスクによる伝播効率の差異 第27回日本エイズ学会総会・学術集会 2013年11月 熊本
- 25) 渡邊愛祈、中里 愛、小松賢亮、高橋卓巳、青木孝弘、水島大輔、西島 健、木内 英、渡辺恒二、本田元人、矢崎博久、田沼順子、照屋勝治、瀧永博之、塚田訓久、加藤 温、関由賀子、今井公文、菊池 嘉、岡 慎一：当院のHIV感染者における精神科受診の実態調査 第27回日本エイズ学会学術講演会 2013年11月 熊本
- 26) 重見 麗、服部純子、蜂谷敦子、瀧永博之、渡辺大、長島真美、貞升健志、近藤真規子、南 留美、吉田 繁、森 治代、内田和江、椎野禎一郎、加藤真吾、千葉仁志、伊藤俊宏、佐藤武幸、上田敦久、石ヶ坪良明、古賀一郎、太田康男、山元泰之、福武勝幸、古賀道子、岩本愛吉、西澤雅子、岡 慎一、松田昌和、林田庸総、横幕能行、上田幹夫、大家正義、田邊嘉也、白阪琢磨、小島洋子、藤井輝久、高田昇、高田清式、山本政弘、松下修三、藤田次郎、健山正男、杉浦 互：新規HIV/AIDS診断症例における薬剤耐性HIVの動向 第27回日本エイズ学会総会・学術集会 2013年11月 熊本
- 27) 石金正裕、上村 悠、杉原 淳、柳川泰昭、的野多加志、山元 佳、水島大輔、西島 健、青木孝弘、渡辺恒二、木内 英、本田元人、矢崎博久、田沼順子、塚田訓久、瀧永博之、照屋勝治、菊池 嘉、岡 慎一：当院のHIV感染者に合併した急性C型肝炎36例の臨床的検討 第27回日本エイズ学会学術講演会 2013年11月 熊本
- 28) 渡辺恒二、小林泰一郎、石金正裕、水島大輔、西島 健、木内 英、本田元人、矢崎博久、田沼順子、塚田訓久、瀧永博之、照屋勝治、菊池 嘉、岡 慎一、日野原千速、三原史規、矢野秀朗、村田行則、猪狩 亨：HIV感染合併虫垂炎症例におけるアメーバ性虫垂炎の頻度とその特徴 第27回日本エイズ学会学術講演会 2013年11月 熊本
- 29) 矢崎博久、上村 悠、石金正裕、的野多加志、杉原 淳、柳川泰昭、山元 佳、水島大輔、西島 健、木内 英、青木孝弘、渡辺恒二、本田元人、田沼順子、塚田訓久、瀧永博之、照屋勝治、菊池 嘉、岡 慎一：HIV感染者におけるHelicobacter pylori新規感染と既感染者の治療経過と合併症について 第27回日本エイズ学会学術講演会 2013年11月 熊本
- 30) 土屋亮人、大出裕高、林田庸総、柿澤淳子、佐藤裕徳、岡 慎一、瀧永博之：Env V3領域における11番目Arg挿入と25番目のアミノ酸欠失およびN-結合型糖鎖修飾部位の変異はHIV-1にCXCR4指向性を付与する 第27回日本エイズ学会学術講演会 2013年11月 熊本
- 31) 西島 健、上村 悠、杉原 淳、柳川泰昭、的野多加志、石金正裕、山元 佳、水島大輔、青木孝弘、渡辺恒二、木内 英、本田元人、矢崎博久、田沼順子、塚田訓久、照屋勝治、瀧永博之、菊池 嘉、岡 慎一：効果・安全性に優れた抗HIV療法の時代におけるHIV感染者の予後検討 第27回日本エイズ学会学術講演会 2013年11月 熊本

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



薬剤耐性検査ガイドラインの作成

研究分担者 杉浦 亙

(独) 国立病院機構名古屋医療センター

研究協力者 吉田 繁¹、瀧永博之²、鯉渕智彦³、加藤真吾⁴、渡辺 大⁵、
西澤雅子⁶、蜂谷敦子⁷、服部純子⁸、松下修三⁹、宮崎菜穂子¹⁰、
横幕能行¹¹、和山行正¹²、橋本 修¹³

¹北海道大学

²国立国際医療研究センター

³東京大学医学部医科学研究所

⁴慶応大学

⁵国立病院機構大阪医療センター

⁶国立感染症研究所

⁷国立病院機構名古屋医療センター

⁸DRP/NCI

⁹熊本大学エイズ学研究センター

¹⁰国立感染症研究所、東京大学医科学研究所

¹¹国立病院機構名古屋医療センター

¹²北里大塚バイオメディカルアッセイ研究所

¹³三菱化学メディエンス

研究要旨

本研究では至適治療を実現し、且つ適切な薬剤耐性HIV遺伝子検査の運用のために、検査を実施すべき事例について医療関係者を対象に解説をしたガイドラインの作成（第8版）および患者に対しては薬剤耐性の獲得を防ぐための注意事項を解説したガイドブックの作成に取り組んだ。本年度の薬剤検査ガイドラインについては多くの改訂箇所は無いものの、新薬に関連する情報の更新を行った。また患者向けのガイドブックは好評のためHTML版に移行、スマートフォン・タブレット端末でもアクセス可能な形態として患者に情報が届き易いようにした。

A. 研究目的

我が国では平成9年に多剤併用療法が標準的なHIV感染症の治療法として導入された時から至適治療薬剤を選択するために薬剤耐性検査が行われている。平成18年度からは治療を進める上で必須の検査として保険収載されたが、高価な検査であることから実施回数は原則3ヶ月に1回という制限がかけられている。本研究では至適治療を実現し、且つ適切な薬剤耐性HIV遺伝子検査の運用のために、検査

を実施すべき事例について医療関係者を対象に解説をしたガイドラインの作成に取り組む。また、患者に対しては薬剤耐性の獲得を防ぐための注意事項を解説した手引書の作成に取り組む。

B. 研究方法

(1) 薬剤耐性検査ガイドラインの更新

平成26年度は改訂内容が少ないため研究協力者

の中での持ち回り審議とした。

(2) 患者向け薬剤耐性ガイドブックの作成

昨年度作成しガイドブックの記載内容に関して利用者からの声を取り入れて改訂を行うとともに、特にQ&AについてはHP上での発信を行う。

C. 研究結果

(1) 薬剤耐性検査ガイドラインの更新

本年度は薬剤耐性検査の位置づけなどに関する本質的な変更はなく、昨年に登場した新薬 Rilpivirine と Elvitegravir の追記を中心に更新を行った。また近い将来の承認が予想される新しいインテグラーゼ阻害剤 dolutegravir についても加筆を行った。

(2) 患者向け薬剤耐性ガイドブックの作成

2011年度より進めてきた、患者向けに薬剤耐性 HIV を説明するための冊子「きちんとのもってどんなこと？」は、2012年2月に1500部発行、好評につき翌2012年度に1500部増刷、全国拠点病院より受注があり既に在庫僅少となっている。

今後は、継続的かつ効率的な資料として、web ページを中心とした情報提供を目指したい。昨年度は、「薬剤耐性 HIV インフォメーションセンター」内に、Q&A (HTML) と冊子 PDF を掲載、リンクバナーの作成・配布を行った。この方法は、未告知の同居者がいる層を中心に歓迎され、紙媒体以外での情報提供は一定のニーズがあると考えられた。

2013年度は、本文全てを HTML 版に移行、スマートフォン・タブレット端末でもアクセス可能な形態として作成した (図1)。今後は、さらにアクセシビリティを高めるべく、他言語での対応を検討・準備中である。



図1

D. 考察

薬剤耐性ガイドラインについては薬剤耐性検査の臨床的な位置づけは変更しないものの、新薬に関する情報の更新は必要であり、今後も改訂を続けていくことが重要であると思われる。患者用の服薬ガイドブックに関しては今まで同種のガイドブックが無かったことから非常に好評であり、より広く情報を届けるための HTML 版の活用がますます重要になると考えられた。

E. 結論

薬剤耐性検査ガイドラインの改訂を行った。
患者向けガイドブックの HTML 版を作成公開した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

欧文

- 1) Ayumi Kudoh, Shoukichi Takahama, Tatsuya Sawasaki, Hiroataka Ode, Masaru Yokoyama, Akiko Okayama, Akiyo Ishikawa, Kei Miyakawa, Satoko Matsunaga, Hirokazu Kimura, Wataru Sugiura, Hironori Sato, Hisashi Hirano, Shigeo Ohno, Naoki Yamamoto and Akihide Ryo. The phosphorylation of HIV-1 Gag by atypical protein kinase C facilitates viral infectivity by promoting Vpr incorporation into virions. *Retrovirology*. 11(1):9. 2014.
- 2) Nishizawa M, Hattori J, Shiino T, Matano T, Heneine W, Johnson JA, Sugiura W. Highly-Sensitive Allele-Specific PCR Testing Identifies a Greater Prevalence of Transmitted HIV Drug Resistance in Japan. *PLoS One*. 8(12):e83150. 2013.
- 3) Shibata M, Takahashi M, Yoshino M, Kuwahara T, Nomura T, Yokomaku Y, Sugiura W. Development and application of a simple LC-MS method for the determination of plasma rilpivirine (TMC-278) concentrations. *The journal of medical investigation* : JMI. 60(1-2):35-40. 2013.
- 4) Saito A, Nomaguchi M, Kono K, Iwatani Y, Yokoyama M, Yasutomi Y, Sato H, Shioda T, Sugiura W, Matano T, Adachi A, Nakayama EE,