

## 結論

HIV 陽性者男性カップルに対する不妊治療については、適当な洗浄法を用い、高感度 PCR 法により HIV ウイルスがほぼ除去されていることを精子浮遊液及び受精後の受精卵培養液の 2 段階にわたって検索するというプロトコルを用いることにより、妻や出生児への感染を一例も起こすことなく 187 組の夫婦中 95 組において生児を得ることができ、HIV に感染した男性の夫婦に対し安全に妊娠、出産を行うことが可能であると推測された。ただ最近 1 年間の初診夫婦 23 例中、血中ウイルス量が検出感度以上である症例はわずかに 1 例であり、顕微授精の潜在的危険性を勘案して、精液性状良好な症例については人工授精で治療できる体制の確立が望ましいと考えられる。

普及・事業化に関しては、洗浄・swim up 後の検体を慶應大学へ送付して HIV 陰性を確認検査するシステムを構築したことにより、密度勾配溶剤の調整法を含めてどの医療施設でも実施可能な体制を確立した。

人工授精への応用を目指した精液洗浄法の改良については、Percoll は市販されている silane-coated 溶液 (Isolate) より HIV 分離効率が優れていることが示唆され、この差は比重を等しくした密度勾配溶剤を比較しても、Percoll は市販されている silane-coated 溶液 (sil-select、isolate、Pureception) に比較して精子回収率が優れており、ウイルス・リンパ球の洗浄能は同等であった。

精液中 HIV 化学療法剤濃度測定の研究については今回、4 種の抗 HIV 剤 (ダルナビル、ラルテグラビル、テノホビル、アバカビル) の精液サンプルからの添加回収率は 90% 以上であり、定量範囲は 0.1 ng/mL-500 ng/mL であり、定量性も十分であった。

## 健康危険情報

該当なし

## 知的財産権の出願・取得状況

該当なし

## 研究発表

### 1. 原著論文による発表

芹川武大、生野寿史、臼田東平、和田雅樹、高桑好一、茂呂 寛、田邊嘉也：当院における HIV 感染妊娠症例について。新潟産科婦人科学会誌、107 巻、2 号、11-14 頁、2012

久慈直昭、上條慎太郎、井上 治、福永朝子、小川誠司、菅原かな、奥村典子、山田満稔、浜谷敏生、吉村泰典。HIV 患者男性に対する生殖医療。産婦人科の実際 62 巻 4 号 Page499-506 (2013. 04)

### 2. 口頭発表

嶋田秀仁、久慈直昭他。精液からの HIV 除去における密度勾配溶剤の影響。第 32 回日本受精着床学会学術講演会、東京、2014 年 7 月

鈴木勝広、片山昌勲、高松 潔、兼子 智、石川博通、月村勝弘、兎川忠靖、安定な o-phthalaldehyde-ferrocene 誘導体化蛍光 ECD 検出 HPLC によるジメチルアルギニン分析。学会名：日本薬学会 133 年会、横浜、発表年 2013 年 3 月

小島賢一、花房秀次、久慈直昭、高桑好一、加嶋克則、加藤真吾。HIV 感染者の生殖補助医療を支援して 最近五年間の現状と課題。第 26 回日本エイズ学会学術集会、東京、2012 年 11 月

渡邊亜由子、加嶋克則、高桑好一：HIV 感染男性非感染女性夫婦に対する体外受精 - 胚移植の臨床成績について：第 60 回北日本産科婦人科学会、山形、2012 年 9 月

井上 治、久慈直昭、福永朝子、小川誠司、菅原かな、奥村典子、山田満稔、浜谷敏生、青木大輔、吉村泰典。HIV-1 感染男性精液に対し連続密度勾配法と swim up 法を用いた生殖補助医療の有用性。第 64 回 日本産科婦人科学会学術講演会、神戸、2012 年 4 月

<sup>1</sup> Kuji N, Yoshii T, Hamatani T, Hanabusa H, Yoshimura Y, Kato S. Buoyant density and sedimentation dynamics of HIV-1 in two density-gradient media for semen processing.

Fertil Steril. 2008 Nov;90(5):1983-7

- <sup>ii</sup> Kato S, Hanabusa H, Kaneko S, Takakuwa K, Suzuki M, Kuji N, Jinno M, Tanaka R, Kojima K, Iwashita M, Yoshimura Y, Tanaka K. Complete removal of HIV-1 RNA and proviral DNA from semen by the swim-up method: assisted reproduction technique using spermatozoa free from HIV-1. AIDS. 2006 Apr 24;20(7):967-73

## 4

## MRI画像による、神経認知障害の神経基盤の解明に関する研究

研究分担者：村井 俊哉（京都大学大学院医学研究科 脳病態生理学講座（精神医学））

研究協力者：仲倉 高広（国立大阪医療センター 臨床心理室）

安尾 利彦（国立大阪医療センター 臨床心理室）

鍛冶まどか（国立大阪医療センター 臨床心理室）

渡邊 大（国立大阪医療センター 臨床研究センター エイズ先端医療研究部）

下司 有加（国立大阪医療センター 看護部）

東 政美（国立大阪医療センター 看護部）

福本 真司（国立大阪医療センター 放射線治療科）

吉原雄二郎（京都大学大学院医学研究科 脳病態生理学講座（精神医学））

加藤 賢嗣（京都大学大学院医学研究科 脳病態生理学講座（精神医学））

## 研究要旨

ADL や QOL に影響を与える HIV 関連神経認知障害（HIV-associated neurocognitive disorders; HAND）の病態を多角的（MRI 検査、神経心理学的検査、臨床の血液検査）に明らかにする。平成 26 年 12 月末までに患者群 7 名の検査を行った。7 名中 4 名を HAND と暫定診断した。MRI では HAND と診断された患者に軽微なものも含めば肉眼的に何らかの脳萎縮が認められ、肉眼的脳萎縮と認知機能障害の程度との間にある程度の相関がみられた。社会認知機能検査の一つである Eyes Test では 7 名中 4 名に障害が認められたが HAND の重症度との関連はみられなかった。今後、予定通り症例数を集積し、画像・統計解析を行うことで、意義のある知見を得られる見込みが高い結果が得られた。脳画像研究のための撮像パラメーターを大阪医療センターの MRI 内で確立し、円滑にデータ集積が進行している。また、本邦における研究目的にも耐えうる、構造化・包括化された HAND 診断・検査の方法の一つを確立したと考える。

## 研究目的

抗 HIV 療法として combination antiretroviral therapy (cART) が登場して以来、AIDS 発症が抑制され、HIV 感染者の生命予後は著しく改善した。しかし、cART により免疫機能が改善し、末梢血で HIV が十分に抑制された状態でも、HIV 患者では、認知機能障害が認められている。米国国立精神保健研究所より提唱された HIV 関連神経認知障害（HIV-associated neurocognitive disorders; HAND）の診断基準では、HAND を軽症から重度まで、無症候性神経認知障害（asymptomatic neurocognitive impairment; ANI）、軽度神経認知障害（mild neurocognitive disorder; MND）、HIV 関連認知症（HIV-associated dementia; HAD）に分類している。最近の米国の大規模な CHARTER study によると、cART を導入されている HIV 患者 1316 人のうち、ANI、MND、HAD を合併している患者はそれぞれ 33%、12%、2%と

報告されている。かつては AIDS 脳症と呼ばれてきた重症の HIV 関連認知症は劇的に減少する一方、依然として、軽度の認知機能障害が多くみられる。HAND を発症すれば、日常生活レベルが低下し、服薬アドヒアランスの維持が困難となるなど、最終的には予後に重大な影響を与えることが推測される。

認知機能障害の原因として、HIV によって引き起こされる慢性炎症や神経毒性物質により、脳の神経ネットワークに深刻なダメージが起こるといふ仮説がある。実際、これまでに非侵襲的ニューロイメージング手法である磁気共鳴画像法（Magnetic Resonance Imaging; MRI）を用いて、生体脳の前頭葉、基底核、帯状束や脳梁の白質など広範囲に渡る体積減少や灰白質の皮質厚低下、白質軸索走行の異常、認知機能異常と脳局在部位との相関性が海外からは報告されている。しかし、日本では MRI を使用した HIV 関連神経認知障害についての研究はまだ発表さ

れていない。また、研究用診断基準が本来行うべきものとして要求する検査内容を充足したフルバッテリーでの調査はあまり行われていない。

今回の研究の目的は、研究用の国際的診断基準を使用して、HAND の診断を行い、さらに HAND の認知機能障害の病態を多角的（MRI 検査、神経心理学的検査、臨床の血液検査）に本邦ではじめて調査することである。

## 研究方法

### 1) 対象・実施場所

国立病院機構大阪医療センターの HIV 陽性の 20 歳～60 歳の男性患者約 30 名、および、対照群として、健常男性約 30 名。すべての検査は、大阪医療センター内で施行する。

### 2) 診断基準

Antinori らによる ‘Frascati criteria’ (2007 年) に基づいた診断を行う。1) 神経認知障害 2) 日常生活機能の低下 3) 併存疾患と交絡因子の 3 面を測定し、無症候性神経認知障害 (ANI)、軽度神経認知障害 (MND)、HIV 関連認知症 (HAD) の診断を行う。

### 3) 除外基準

- ① 同意が得られなかった者、病状などにより十分な同意能力を持たない者
- ② てんかん他 HIV と関連しない脳器質疾患もしくはその治療済みの者
- ③ MRI 検査が不可能な者(体内に粗大な金属物がある者など)
- ④ 認知症、うつ病(抗うつ薬内服中)、精神発達遅滞、半年以内のアルコール依存と薬物関連障害、統合失調症等の精神病、HIV に関連する中枢神経領域での日和見感染症、現在治療中の不安定な内科疾患が判明している場合

### 4) 説明と同意

本調査の説明は、説明文を用い、状況に応じ、医師、看護師、臨床心理士等により説明を行う。

### 5) 調査期間

平成 26 年 1 月 1 日～平成 26 年 12 月 31 日。実際には 7 月から調査を開始した。

### 6) 調査項目

基本属性、利き手、直近および過去最大の

HIV-RNA 量と CD4 値、感染時期と感染経路、飲酒歴、教育歴、社会経済的地位、依存性物質使用歴、肝炎ウイルスの有無、抗 HIV 薬の服用の有無と内容、治療開始時期、セクシュアリティ、仕事の状況、喫煙歴、既往歴、神経認知機能に影響を与える採血等の諸検査結果および身体の状態および生活状況等。これらを調査票、質問紙、カルテ閲覧及び既存の試料の閲覧、問診等により実施する。

### 7) 神経心理学的検査

〈神経認知障害〉

- ① Speed of Information Processing  
WAIS-III Digit Symbol  
Trailmaking Test-Part A
- ② Attention/Working Memory  
WAIS- III Digit Span (backward/forward)
- ③ Executive Functions  
Trailmaking Test- Part B
- ④ Memory(Learning ; Recall)  
Verbal Learning : RBMT (物語)  
Visual Learning : RBMT (絵カード)  
Rey-Osterreith Complex Figure Test
- ⑤ Verbal/Language (Fluency)  
流暢性検査
- ⑥ Sensory-Perceptual  
Rey-Osterreith Complex Figure Test (Copy)
- ⑦ Motor Skills  
Grooved Pegboard Test  
Finger Tapping Test

〈日常生活の機能低下〉

- ① IADLs  
Lawton and Brody Scale
- ② Cognitive difficulties in everyday life  
Patient’s Assessment of Own Functioning Inventory (PAOFI)
- ③ Work  
An employment questionnaire

〈併存疾患と交絡因子〉

- ① 精神科診断用構造化面接 (SCID- I)
- ② ベックのうつ病評価テスト (BDI-II)
- ③ 発達障害評価 (AQ)

〈その他〉

- ① 病前 IQ ; JART

- ② 認知機能検査;Mini-Mental State Examination (MMSE)
- ③ 社会経済的地位 ; Socio-Economic Status (SES)
- ④ 利き手 ; Edinburgh Handedness Scale
- ⑤ 社会認知機能検査 ; Reading the mind in the Eyes test
- ⑥ Cantab  
CGT (Cambridge Gambling Task), RTI, SWM, IED, IST, SRM 等
- ⑦ 衝動性検査 ; BIS/BAS
- ⑧ アパシースケール  
等
- 8) 脳画像の撮影 (大阪医療センターのMRIを使用)  
脳構造画像 (3D 画像、T2WI)、DTI (Diffusion Tensor Imaging)
- 9) 脳画像解析方法  
脳構造画像の解析は、SPM8、FreeSurferのソフトを用いる  
DTI の解析は、FSL の FMRIB's Diffusion Toolbox を用いる
- 10) 統計解析
  - ① HAND群の臨床データと健常者群の年齢、社会層などの群間の比較は、T検定により行う。
  - ② HAND群と健常者群の灰白質と白質、脳脊髄液の容積をT検定により比較する。
  - ③ HAND群と健常者群の特定の領域 (前頭葉、基底核など)の灰白質や皮質厚についての比較は、T検定で行う。
  - ④ HAND群と健常者群の全脳の灰白質と白質は、SPM上で画素 (voxel) 単位毎に一般線形モデルを用いて検定する。脳の各ボクセルは、Bonferroni型の多重比較補正を行う。群間では、撮影時の年齢、性別、全脳容積を変数とした共分散分析 (ANCOVA) を用い比較をする。
  - ⑤ HAND群と健常者群の全脳の皮質厚を、FreeSurfer上で一般線形モデルにより比較する。多重比較補正のためにMonte Carlo法を用いる。
  - ⑥ HAND群と健常者群の全脳白質のFA (拡散異方向性) を、FSL上で画素単位毎の検定を行う。群間の比較のためにPermutation test を10000回行い、撮影時の年齢、性別を変数とした共分散分

析 (ANCOVA) を行う。

- ⑦ HAND群と健常者群の特定の白質回路 (運動前野と基底核を結ぶ回路など) のFAの比較は、T検定で行う。
- ⑧ HAND群と健常者群で、認知機能検査の評価値と脳容積、脳表の皮質厚、白質のFA、血液データなどとの関係性についてPearsonの相関係数によりSPSS、STATA、Prismの解析ソフトを用いて解析する。

#### (倫理面への配慮)

被験者には、本研究の目的、方法、研究の危険性、プライバシーの保護、研究協力の自由撤回などについて説明書をもとに十分説明し、文書による同意を得た者のみを対象とする。国立病院機構大阪医療センター倫理委員会で承認された方法に従い、個人の情報が他に漏れないようにデータの取り扱い・管理には細心の注意を払う。対象者及び保護者の人権や利益を損なわないように十分配慮する。(大阪医療センター倫理委員会承認番号 13042)

#### 研究結果

- 1) 大阪医療センター放射線部 (福本技師) の協力により、Philips 1.5T Achieva を使用して、短い撮像時間で被験者の安全を保ち、高い精度の画質を得る方法を検討した。3D Structure 画像とDTIの撮像パラメーターの決定を行った。下記の設定とした。
  - ① 3D Structure  
TFE, TR=8.3, TE=3.8, Flip Angle=30,  
FOV=256, Slice Thickness=1, Voxel  
Size=1.0x1.0x1.0, Frequency=256, Phase=256,  
NEX=1, Shimming=Auto, SENSE=none, Total Scan  
Time=4 min 46 sec (図1)

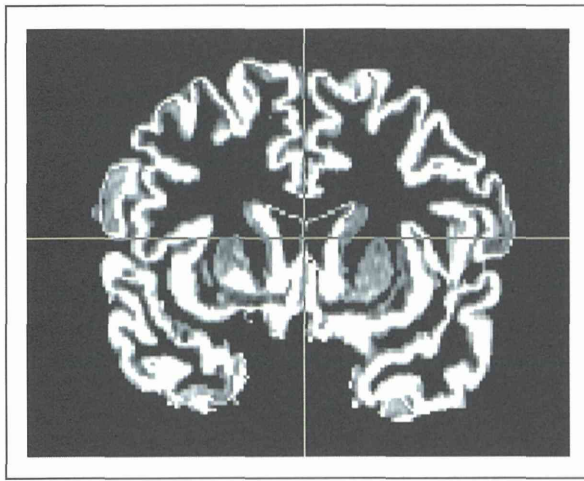


図1 3D Structureの脳画像をVBM8により灰白質を抽出した冠状断画像

## ② DTI

TR=13223, TE=76, Flip Angle=90, Bandwidth= 17, Slice Thickness=2, Voxel Size=2.05x2.05x2.00, Slice=80, Frequency=128, Phase=128, NEX=1, FOV=256, Diffusion Directions=32, T2 image (b=0) =1, b-value=1000, SENSE=yes, Total Scan Time=7 min 42 sec

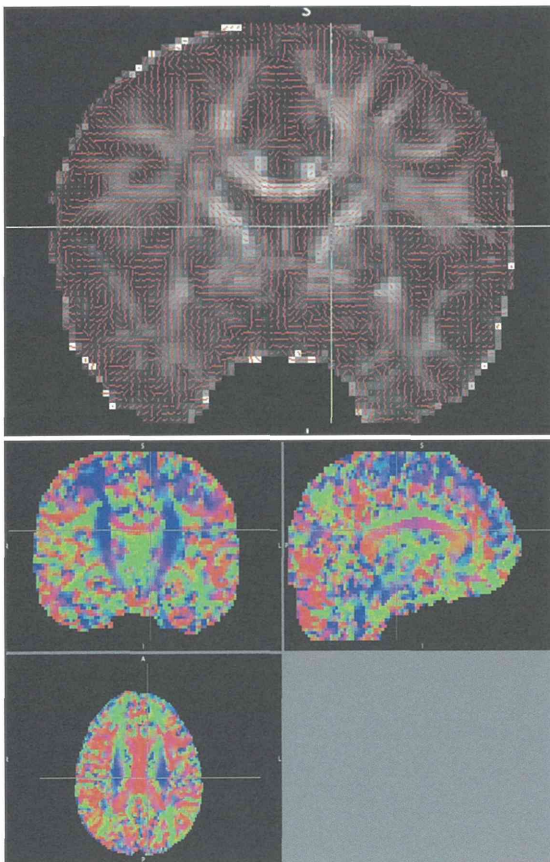


図2 DTIの脳画像をFSLにより前処理した画像(Vector mapとColor map)

2) 平成 26 年 12 月末までに患者群 7 名の検査を終了した。HAND 診断では検査の標準値の平均から 1SD あるいは 2SD 以上の低下の有無を評価するが、本邦では年齢や教育年数に応じた標準値が公表されている検査が少ない。そのため、本研究では健常群と患者群との比較で診断を行う予定である。

しかし、現時点ではまだ健常群の検査は行っていない。本報告においては、本邦で使用可能な“参考値”をもとに検査を終了した 7 名について暫定診断を行った(統計解析による診断ではない)。また、検査項目によっては健常群との比較でしか評価できないもの、7 名のデータでは評価に適さないものもある。平成 26 年 12 月末までに収集できたデータのうち、何らかの評価を行うことができる事項についてのみ評価を行った。

MRI 画像についても脳画像・統計解析を行える状況ではないため、画像の肉眼的な評価のみを行った。

3) 7 名中 4 名が HAND と暫定診断され、残る 3 名には神経認知障害は存在しなかった。HAND と診断された 4 名のうち 3 名が軽度神経認知障害 (MND)、1 名が無症候性神経認知障害 (ANI) と暫定診断された。HIV 関連認知症 (HAD) と診断されたものはいなかった(表 1)。

4) HAND と暫定診断された 4 名は MRI で軽微なものも含め肉眼的に脳萎縮が確認できたが、一方で暫定診断されなかった 3 名には肉眼的な脳萎縮が認められなかった。

4 名の脳萎縮の進行の程度と認知機能障害の進行の程度との間には、今後、画像・統計解析を行った際に正の相関が得られると期待できる相関がみられた(表 1)。

5) HAND と暫定診断された 4 名について、認知機能の領域別には、情報処理速度、言語流暢性、遂行機能の領域において、2 名以上で障害がみられた(表 1)。

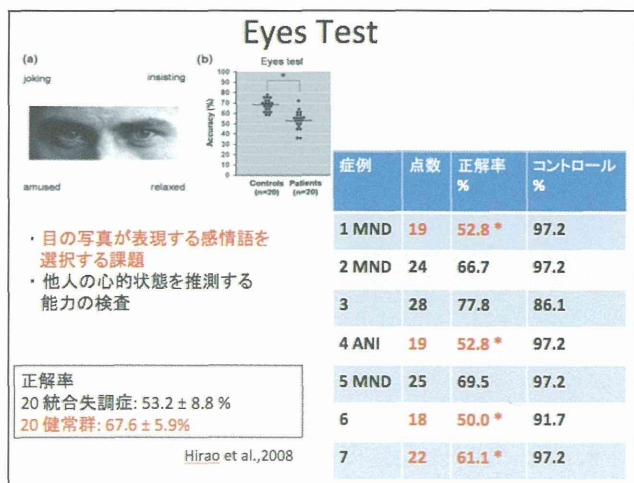


表1 患者群7名の暫定診断

患者群7名の暫定診断							
	症例1	症例2	症例3	症例4	症例5	症例6	症例7
神経認知障害の領域	・情報処理速度 ・遂行機能 ・記憶	・情報処理速度 ・流暢性	なし	・注意/ワーキングメモリー ・流暢性	・情報処理速度 ・遂行機能 ・流暢性	(記憶)	(記憶)
日常生活機能の低下	2項目で低下	3項目で低下	なし	なし	2項目で低下	1項目で低下	なし
交絡となりうる併存疾患	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし
診断	軽度障害 MND	軽度障害 MND	なし	無症候性 ANI	軽度障害 MND	なし	なし
肉眼的MRI所見	中等度萎縮	軽度萎縮	なし	ごく軽度萎縮	ごく軽度萎縮	なし	なし

- 6) 社会認知機能の検査の一つである Eyes Test に関しても7名中4名に障害がみられたが、障害された者はHANDと暫定診断されなかった3名の中にもみられ、またHANDの重症度とは一致しない所見であった(表2)。

表2 患者群7名についてのEyes Testの結果



## 考察

欧米の研究ではHANDの有病率をHIV陽性患者の約50%とする大規模研究の報告があり、本研究でも検査を終了した7名中4名がHANDと暫定診断されたことは、先行研究と一致する適切な結果が得られつつあると考える。

本研究の画像・統計解析では、肉眼的なレベルではなく、1-2mmのボクセルというより軽微なレベルでの脳の変化を検出することを目的としている。7名という少ない症例数での結果ではあるが、これまでに肉眼的にも脳萎縮が確認でき、かつそれが神経認知障害の程度とある程度の相関を有すると予想されるような内容であったことは、今後、症例を集積

し、ボクセルレベルの解析を行った際に、統計学的に有意な結果が得られることを期待させる結果であると考えられる。

社会認知機能の検査の一つである Eyes Test に関しても7名中4名に障害がみられたが、HANDの重症度とは一致しない結果であった。Eyes Test については、現在の診断基準には含まれない項目であり、診断基準では検出できていない認知機能の異常をみている可能性もあり、症例を集積する中で検討を深めたい。

また、本邦ではこれまで、臨床現場で時間をかけずに迅速に診断を行うことに重点を置いた HAND 診断が開発・検討・実施されてきている。一方、国際的診断基準が本来要求する、除外診断のための精神医学的診察も含んだ、構造化・包括化された検査が充分には行われてこなかった経緯がある。本研究の実施を通じ、研究目的としても機能しうる構造化・包括化された本邦でのHAND診断・検査の流れの一つを確立したと考える。

## 結論

本研究を何らかの形で継続していくことが有益と考えられる中間結果が得られており、HANDの神経基盤の解明のために、今後も本研究を継続し、症例数を増やし、画像・統計解析まで行っていきたいと考えている。

## 健康危険情報

MRIによる撮影はペースメーカー、脳内クリップなどが埋め込まれるなどの禁忌がなければ、危険性はないと思われる。MRI撮影に際して、これらの内容を、同意を得る時点で文書および口頭で十分に説明する。

## 知的財産権の出願・取得状況

該当なし

## 研究発表

該当なし

## 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）

鴻永 博之（国立国際医療研究センター 戸山病院エイズ治療開発センター）

吉野 宗宏（国立姫路医療センター 薬剤科）

栞原 健（国立循環器病研究センター 薬剤科）

古西 満（奈良県立医科大学健康管理センター）

杉浦 互（国立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（国立東京病院 呼吸器科）

藤井 毅（東京医科大学八王子医療センター）

山元 泰之（東京医科大学臨床検査医学講座）

村松 崇（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24年度から26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、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24年度から平成26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 初回治療の推奨処方エビデンスとなる臨床試験のウェブサイトに関し、継続的に改訂を行った。視覚的に見やすくすること、重要な知見の発表後なるべく早期に提示すること、を念頭においた。
- 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 24 年度から 26 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」には、最新の知見を反映させた。

平成 23 年度 治療開始時期の目安

**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(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 24 年度からは、CD4 数 350~500/μL と 500/μL より多い場合について、より積極的に治療開始するよう、以下のように改訂した。

**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  
結論は出ていないが、二次感染を防ぐ観点から治療を開始してもよい (B-III)。(ただし、一部の医療費助成制度を利用できない可能性があるため留意する。)

(2) CD4 陽性 Tリンパ球数が 351~500/μL  
積極的な治療開始が勧められる(A/B-II)。

(3) CD4 陽性 Tリンパ球数が 350/μL 以下  
治療を開始する(AI)。

妊婦(AI)、HIV 関連腎症(AII)、B 型肝炎の治療を開始(AIII)では CD4 陽性 Tリンパ球数に関わらず抗 HIV 治療を開始する。C 型肝炎の合併(CIII)、心血管疾患のリスクが高い場合(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

この改訂の根拠は 2011 年に発表された早期治療が他者への感染 (二次感染) を防ぐことを明確に示した HPTN052 試験による。CD4 数が 350/μL~500/μL の患

者では「積極的な治療開始が勧められる (A/B-II)」と記載し、治療開始の必要性をより強調した。CD4 数が 500/μL 以上の患者に対しては「結論は出ていないが、二次感染を防ぐ観点から治療を開始してもよい (B-III)」と記した。しかし、この段階での治療開始については、患者本人に明確な利益が存在するかは未だ不明確であること、医療費減免措置を受けられない可能性もあること、などの注意を促す文章も記載した。

平成 24 年以降は開始基準に影響を及ぼす新たな知見の発表は少なく、この基準を平成 26 年度まで継続した。

一方、治療開始推奨薬は年度ごとに以下のように改訂した。

平成 24 年度

**初回治療として選択すべき抗 HIV 薬の組合せ**

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

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

新しい非核酸系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI) であるリルピビリン (RPV) を代替薬に加えた。RPV の使用時にはウイルス量が 10 万コピー/ml を越える症例では効果が劣る可能性が示唆されているため、注意が必要である旨の脚注も加えた。

平成 25 年度

**初回治療として選択すべき抗 HIV 薬の組合せ**

A 欄、B 欄から 1 つずつ選んで組み合わせる			
	A 欄 (キードラッグ)		B 欄 (バックボーン)
	NNRTI か PI (rtv-boosted) か INSTI		NRTI 2 剤
推奨	NNRTI	EFV (AI)*1	TDF/FTC (AI)*4 ABC/3TC (BI)*5 <small>注 1) 血中 HIV RNA 量が 10 万コピー/ml を超える症例では TDF/FTC をより強く推奨する。 注 2) ABC/3TC と、DRV+rtv または RAL を組み合わせた場合は、現時点では十分なデータがないため推奨評価は BIII である。 注 3) EVG/COBI は TDF/FTC との合剤である。</small>
	PI	ATV*2+rtv (BI) DRV+rtv (AI)	
	INSTI	RAL (BI) (AI) EVG/COBI (BI)*3	
代替	PI	LPV/r (QD または BID) (BI) FPV+rtv (QD または BID) (BI)	推奨
	NNRTI	RPV (QD) (BI) *6	

© 妊婦では、LPV/r (BI)\*7 + AZT/3TC が推奨される(AI)

日本初の 1 日 1 回 1 錠内服でよい薬剤 (EVG/cobi/TDF/FTC) を新たに推奨レジメンに加えた。しかし、日本人での有害事象にはまだ不明な点が残るため、推奨レベルは「BI」とした。また、これまで AI レベルの推奨薬であった「ATV+rtv」は、黄疸や尿路結石などの副作用を勘案して推奨レベルを BI に下げた。

平成 26 年度

初回治療として選択すべき抗HIV薬の組合せ

推奨される組み合わせ		代替の組み合わせ	
NNRTI	EFV*1+TDF/FTC(BI)	NNRTI	RPV*4 + ABC/3TC*2(BII)
	EFV*1+ABC/3TC*2(BI)		PI
	RPV/TDF/FTC*3,4(BI)	LPV/r + ABC/3TC*2(BI)	
PI	DRV rtt + TDF/FTC(AI)	注意 1) ABC/3TC, RPVは血中HIV RNA量が10万コピー/mL未満の場合にのみ推奨。 注意 2) RAL以外はすべてQD。 注意 3) 以下の薬剤は妊婦にも比較的安全に使用できる (DHHS perinatal guidelines 2014) *TDF/FTC, ABC/3TC, ATV rtt, LPV/r。ただし、LPV/rを妊婦へ投与する際には、BIDを推奨。	
	DRV rtt + ABC/3TC*2(BII)		
	ATV*4 rtt + TDF/FTC(BI)		
	ATV*4 rtt + ABC/3TC*2(BI)		
INSTI	RAL + TDF/FTC(AI)		
	RAL + ABC/3TC*2(BII)		
	EVG/cobi/TDF/FTC*3,5(AI)		
	DTG + TDF/FTC(AI)		
	DTG + ABC/3TC*2(AI)		

日本では 2 剤目の 1 日 1 回 1 錠内服で良い薬剤が新たに承認されたことなどを受け、キードラックとバックボーンとに分ける記載法をやめ、推奨される組み合わせを示すこととした。治療効果や副作用に関する新たな重要な報告もあり、以下の改訂を行った。1) 中枢神経系への副作用を考慮して EFV を含むレジメンを A から B へ格下げ。2) RPV を含む合剤を推奨薬に入れ、ただし推奨は B レベルに。3) DRV rtt + ABC/3TC と RAL + ABC/3TC は BIII から BII へ。4) EVG/cobi/TDF/FTC および DTG レジメンは、日本人の長期成績が蓄積されつつあることから B から A へ格上げした。

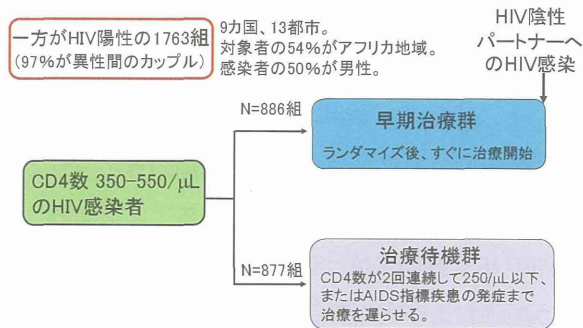
③ その他の主な改訂点は、HIV/HCV 共感染者に対する治療の進歩 (新しいプロテアーゼ阻害薬: simeprevir の承認)、暴露後予防の第一推奨薬が TDF/FTC+RAL となった点などである。

⑥ 推奨処方のエビデンスを参照できる web サイトに関しては、重要な知見が発表されるたびに改訂を行った。

(<http://www.haart-support.jp/evidence/index.htm>)。

2013 年 6 月には、早期の治療開始が 2 次感染予防になることを調べた HPTN052 試験を追加した。

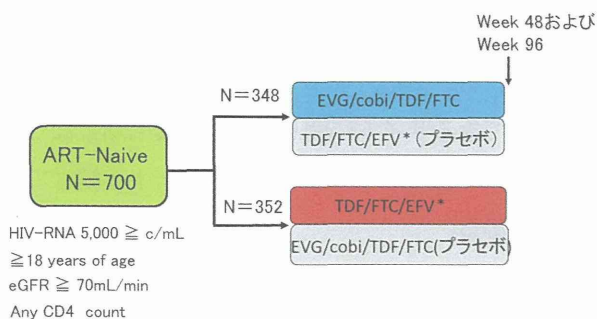
HPTN052試験のデザイン (ランダム化比較試験)



次いで 2014 年 3 月には EVG/cobi/TDF/FTC に関する比較試験である GS102 試験と GS103 試験を追加した。

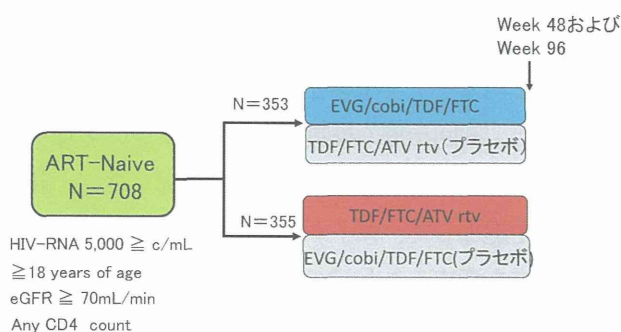
GS102試験のデザイン

(無作為化二重盲検・ダブルダミー・アクティブコントロール試験)



GS103試験のデザイン

(無作為化二重盲検・ダブルダミー・アクティブコントロール試験)



さらに 2014 年 6 月には DTG に関する臨床試験である SPRING-2 試験、SINGLE 試験を追加した。これまでと同様にグラフや表を用い、閲覧者が視覚的に理解しやすいよう配慮した。これらの改訂により平成 27 年 3 月時点で閲覧できる臨床試験総数は 17 に増加した。

今後も診療の参考となる情報を適切に提供できるよう、随時アップデートを図っていく予定である。

## 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、ホームページからのガイドライン PDF ダウンロード数は、年間 10,000 件を超えており、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。HIV 感染症治療の内容は日々変化していくため、今後も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

Kikuchi T, Iwatsuki-Horimoto K, Adachi E, Koga M, Nakamura H, Hosoya N, Kawana-Tachikawa A, Koibuchi T, Miura T, Fujii T, Kawaoka Y, Iwamoto A. Improved neutralizing antibody response in the second season after a single dose of pandemic (H1N1) 2009 influenza vaccine in HIV-1-positive adults. *Vaccine*. ;30(26):3819-23. 2012.

Adachi E, Koibuchi T, Imai K, Kikuchi T, Koga M, Nakamura H, Miura T, Iwamoto A, Fujii T. Favourable outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy with mefloquine treatment in combination with antiretroviral therapy in an HIV-infected patient. *Int J STD AIDS* ;23(8):603-5. 2012.

鯉淵智彦、ウイルス性疾患 HIV、モダンメディア (58) : 284-291、2012 年

鯉淵智彦、HIV/AIDS の診断と治療、月刊薬事 (54) : 1415-1419、2012 年

鯉淵智彦、HIV 感染症、臨床検査 (56) : 1123-1128、2012 年

高谷紗帆、鯉淵智彦、HIV 関連リンパ腫、血液内科 (65) : 867-872、2012 年

Adachi E, Koibuchi T, Imai K, Kikuchi T, Shimizu S, Koga M, Nakamura H, Iwamoto A, Fujii T. Hemophagocytic syndrome in an acute human immunodeficiency virus infection. *Intern Med*; 52:629-32. 2013.

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-naive

Japanese patients with HIV-1 infection: a randomized multicenter trial. *Intern Med*; 52:735-44. 2013.

Shimizu A, Kawana-Tachikawa A, Yamagata A, Han C, Zhu D, Sato Y, Nakamura H, Koibuchi T, Carlson J, Martin E, Brumme CJ, Shi Y, Gao GF, Brumme ZL, Fukai S, Iwamoto A. *Sci Rep*; 3:3097. 2013.

Nomura S, Hosoya N, Brumme ZL, Brockman MA, Kikuchi T, Koga M, Nakamura H, Koibuchi T, Fujii T, Carlson JM, Heckerman D, Kawana-Tachikawa A, Iwamoto A, Miura T. Significant Reductions in Gag-Protease-Mediated HIV-1 Replication Capacity during the Course of the Epidemic in Japan. *J Virol.* ;87(3):1465-76. 2013.

鯉渕智彦 : HIV 感染症の現状と今後、感染症内科 1(4) : 353-360、2013 年

鯉渕智彦 : スタリビルドの評価、HIV 感染症と AIDS の治療 4(2) : 25-29、2013 年

鯉渕智彦 : 抗 HIV 治療薬、日本ウイルス学会雑誌「ウイルス」 63(2) : 2013 年

Gu L, Kawana-Tachikawa A, Shiino T, Nakamura H, Koga M, Kikuchi T, Adachi E, Koibuchi T, Ishida T, Gao GF, Matsushita M, Sugiura W, Iwamoto A, Hosoya N. Development and customization of a color-coded microbeads-based assay for drug resistance in HIV-1 reverse transcriptase. *PLoS One*. 9 (10):e109823. 2014.

Nakayama-Hosoya K, Ishida T, Youngblood B, Nakamura H, Hosoya N, Koga M, Koibuchi T, Iwamoto A, Kawana-Tachikawa A. Epigenetic Repression of Interleukin 2 Expression in Senescent CD4+ T Cells During Chronic HIV Type 1 Infection. *J Infect Dis*. 211(1):28-39. 2014.

Han C, Kawana-Tachikawa A, Shimizu A, Zhu D,

Nakamura H, Adachi E, Kikuchi T, Koga M, Koibuchi T, Gao GF, Sato Y, Yamagata A, Martin E, Fukai S, Brumme ZL, Iwamoto A. Switching and emergence of CTL epitopes in HIV-1 infection. *Retrovirology*. 11:38. 2014.

Katano H, Hishima T, Mochizuki M, Kodama Y, Oyaizu N, Ota Y, Mine S, Igari T, Ajisawa A, Teruya K, Tanuma J, Kikuchi Y, Uehira T, Shirasaka T, Koibuchi T, Iwamoto A, Oka S, Hasegawa H, Okada S, Yasuoka A. The prevalence of opportunistic infections and malignancies in autopsied patients with human immunodeficiency virus infection in Japan. *BMC Infect Dis*. 14:229. 2014.

Okame M, Takaya S, Sato H, Adachi E, Ohno N, Kikuchi T, Koga M, Oyaizu N, Ota Y, Fujii T, Iwamoto A, Koibuchi T. Complete Regression of Early-Stage Gastric Diffuse Large B-Cell Lymphoma in an HIV-1-Infected Patient Following *Helicobacter pylori* Eradication Therapy. *Clin Infect Dis*. 58(10):1490-1492. 2014.

Ota Y, Hishima T, Mochizuki M, Kodama Y, Moritani S, Oyaizu N, Mine S, Ajisawa A, Tanuma J, Uehira T, Hagiwara S, Yajima K, Koizumi Y, Shirasaka T, Kojima Y, Nagai H, Yokomaku Y, Shiozawa Y, Koibuchi T, Iwamoto A, Oka S, Hasegawa H, Okada S, Katano H. Classification of AIDS-related lymphoma cases between 1987 and 2012 in Japan based on the WHO classification of lymphomas, fourth edition. *Cancer Med*. 3(1):143-153. 2014.

## 2. 口頭発表

鯉渕智彦 : 抗 HIV 治療ガイドラインの変遷。第 61 回日本感染症学会東日本地方会学術集会、東京、2012 年 10 月

清水少一、安達英輔、高谷紗帆、菊地正、古賀道子、宮崎菜穂子、中村仁美、岩本愛吉、鯉渕智彦 : blip の頻度・大きさの変化と治療経過に及ぼす影響。第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会、神奈川、2012 年 12



月

佐藤秀憲、高谷紗帆、古賀道子、大亀路生、安達英輔、菊地 正、清水少一、中村仁美、宮崎菜穂子、藤井 毅、岩本愛吉、鯉淵智彦：肺野に多発する空洞を呈したエイズ関連ニューモシスチス肺炎に肺 M. kansasii 症を合併した 1 例。第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会、神奈川、2012 年 12 月

高谷紗帆、大亀路生、佐藤秀憲、安達英輔、清水少一、宮崎菜穂子、古賀道子、中村仁美、岩本愛吉、鯉淵智彦：化学療法を行わずに消退した、AIDS 関連びまん性大細胞性 B リンパ腫の一例。第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会、神奈川、2012 年 12 月

安達英輔、清水少一、高谷紗帆、菊地正、宮崎菜穂子、古賀道子、中村仁美、岩本愛吉、鯉淵智彦：ABC/3TC+RAL および ABC/3TC+DRV rttv の抗ウイルス効果と安全性について。第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会、神奈川、2012 年 12 月

古川龍太郎、高谷紗帆、宮崎菜穂子、中村仁美、菊地正、安達英輔、古賀道子、鯉淵智彦、岩本愛吉：プリマキン/クリンダマイシンによる HIV 合併ニューモシスチス肺炎治療中にメトヘモグロビン血症をきたした一例。第 62 回日本感染症学会東日本地方会学術集会、東京、2013 年 10 月

柳澤如樹、村松崇、鯉淵智彦、乾啓洋、相野田祐介、内藤俊夫、山元泰之、新田孝作、味澤篤、福武勝幸、岩本愛吉、安藤稔：本邦の HIV 感染者における慢性腎臓病の有病率-新分類を用いた多施設共同調査-。第 27 回日本エイズ学会学術集会、熊本、2013 年 11 月

片野晴隆、味澤篤、田沼順子、萩原蔭太郎、岡慎一、矢嶋敬史郎、小泉祐介、上平朝子、鯉淵智彦、岩本愛吉、横幕能行、小島勇貴、永井宏和、岡田誠治：日本におけるエイズ関連リンパ腫の病理組織分類。第 27 回日本エイズ学会学術集会、熊本、2013 年 11 月

古川龍太郎、高谷紗帆、大亀路生、佐藤秀憲、菊地正、宮崎菜穂子、中村仁美、安達英輔、古賀道子、鯉

淵智彦、岩本愛吉：HIV 合併ニューモシスチス肺炎の治療に用いたスルファメトキサゾール/トリメトプリムによる低 Na 血症に関する検討。第 27 回日本エイズ学会学術集会、熊本、2013 年 11 月

菊地正、安達英輔、宮崎菜穂子、古川龍太郎、高谷紗帆、佐藤秀憲、大亀路生、中村仁美、古賀道子、磯尾直之、岩本愛吉、鯉淵智彦：当院通院中の HIV 感染者における糖尿病有病率の推移と糖尿病に関連する因子。第 27 回日本エイズ学会学術集会、熊本、2013 年 11 月

安達英輔、大野秀樹、古川龍太郎、高谷紗帆、佐藤秀憲、大亀路生、宮崎菜穂子、菊地正、古賀道子、中村仁美、鯉淵智彦、岩本愛吉：HIV 感染者における上部消化管内視鏡の検討。第 27 回日本エイズ学会学術集会、熊本、2013 年 11 月

中村仁美、古川龍太郎、高谷紗帆、佐藤秀憲、大亀路生、宮崎菜穂子、安達英輔、菊地正、古賀道子、鯉淵智彦、杉浦互、岩本愛吉：当院における処方薬剤量と既治療者の薬剤耐性 HIV の動向に関する検討。第 27 回日本エイズ学会学術集会、熊本、2013 年 11 月

宮崎菜穂子、古川龍太郎、高谷紗帆、佐藤秀憲、大亀路生、安達英輔、菊地正、古賀道子、中村仁美、細野治、鯉淵智彦、岩本愛吉：セルフマネジメント能力を高める服薬教育の必要性～不測時における対処法の指導を通じて～。第 27 回日本エイズ学会学術集会、熊本、2013 年 11 月

丹羽一貴、山元泰之、近藤悠志、備後真登、清田育男、四本美保子、大瀧学、尾形享一、萩原剛、鈴木隆史、天野景浩、高谷紗帆、鯉淵智彦、岩本愛吉、親泊あいみ、加藤真吾、杉浦互、福武勝幸：「診療における HIV-1/2 感染症の診断ガイドライン 2008（日本エイズ学会・日本臨床検査医学会 標準推奨法）」逸脱症例。第 27 回日本エイズ学会学術集会、熊本、2013 年 11 月

鯉淵智彦：早期治療による二次感染抑制と STR の役割。第 88 回日本感染症学会各術講演会、福岡、2014 年 6 月



鯉渕智彦：推奨レジメンの新しい分類。第28回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2014年12月

鯉渕智彦：HIV感染症の新たな概念-長期治療における「simplification」。第28回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2014年12月

菊地 正、古川龍太郎、宮崎菜穂子、佐藤秀憲、大亀路生、安達英輔、中村仁美、古賀道子、岩本愛吉、鯉渕智彦：ガイドラインによる初回推奨/代替抗HIV療法以外の組み合わせで治療中の患者背景。第28回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2014年12月

中村仁美、古川龍太郎、佐藤秀憲、大亀路生、宮崎菜穂子、安達英輔、菊地 正、古賀道子、鯉渕智彦、岩本愛吉：抗HIV療法中のlow level viremia症例の臨床的検討。第28回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2014年12月

古川龍太郎、菊地 正、安達英輔、古賀道子、宮崎菜穂子、中村仁美、兼元みずき、武田克彦、鯉渕智彦、岩本愛吉：サイトメガロウイルス脳脊髄炎を合併したAIDSの一例。第28回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2014年12月

石坂 彩、佐藤秀憲、立川（川名）愛、中村仁美、古賀道子、細谷紀彰、鯉渕智彦、野本明男、岩本愛吉、水谷壮利：HIV-1残存感染細胞の活性を測ることの意義。第28回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2014年12月

安達英輔、児玉華子、清水清香、古川龍太郎、大亀路生、佐藤秀憲、菊地 正、古賀道子、中村仁美、宮崎菜穂子、杉山真也、溝上雅史、鯉渕智彦、岩本愛吉：HIV/HBV genotype G/A2 共感染症例の治療経過。第28回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2014年12月

## 6

## HIV医療の倫理的課題に関する研究

研究分担者：大北 全俊（東北大学 医学系研究科）

研究協力者：遠矢 和希（国立循環器病研究センター）

加藤 穰（石川県立看護大学）

FranziskaKasch（大阪大学 文学研究科）

花井 十伍（ネットワーク医療と人権）

横田 恵子（神戸女学院大学 文学部）

## 研究要旨

HIV/AIDS の諸事象について、倫理的な議論の枠組みを明確にし、今後の日本での議論および対策等のたたき台を作成することを目的とする。主に海外の文献調査により HIV/AIDS をめぐる倫理的な議論の枠組みを明確にし、その結果を提示するデータベースを作成した。そして今後の日本での議論を明確にするための方法の確立を試みた。

## 研究目的

HIV/AIDS の諸事象について、倫理的な議論の枠組みを明確にし、今後の日本での議論および対策等のたたき台を作成することを目的とする。

そのため、まずこの3年は、海外でなされている HIV 医療の倫理的な議論を調査し、議論の枠組みを明確にすることを主な目的とした。

将来的には、海外でなされている議論の枠組みを参照項としつつ、日本の HIV 感染症をめぐる倫理的な課題の明確化を目的としている。

## 研究方法

## A. 文献調査

## (1) 海外文献調査

3年を通して主な方法は海外文献調査である。

(i) 平成 24 年度は、海外の主だった medical ethics/bioethics 関係のジャーナルを調査し、HIV 感染症に関係する論文をピックアップした。

24 年度は、データベースを使用せず、主要と思われる medical ethics/bioethics のジャーナルに焦点を絞り、掲載されている論文のうちタイトルのみならず本文中に HIV 感染症について言及している論文をピックアップした。未だ HIV 感染症をめぐる倫理的な課題、その主要なトピックやキーワードが整理されていないため、データベースを

使用するよりも、主要なジャーナルを経年的に調査したほうが、偏りなく HIV 感染症をめぐる倫理的なトピックを網羅できると考えたからである。

経年的に調査したジャーナルとしては、Bioethics、The American Journal of Bioethics、Journal of Medical Ethics を中心に調査した。その他に、The Hastings Center Report、Public Health Ethics 等、部分的にはあるが調査した。

(ii) 平成 25 年度は、主にデータベース PubMed を利用した経年的な議論の推移に関する調査を実施した。

24 年度、medical ethics/bioethics に関する主要なジャーナルに焦点を絞り、議論の推移と枠組みを明確にするべく文献を抽出し調査を行った結果、一定の枠組みと推移の概要を析出した。しかしながら、主要とはいえジャーナル選定の恣意性は免れないため、昨年度参照した文献とそれらより析出した結果がどの程度妥当性をもつものか明確にする必要があるものと考えた。

そこで、データベース (PubMed) を利用し、HIV/AIDS をめぐる倫理的な議論に関係すると思われる文献を検索し、議論の経年的な推移を明確にした。それによって、昨年度参照した主要ジャーナルの文献が、経年的な議論のどこに位置づけられるのか全体的な布置を明確にすることで、析

出した議論の枠組みの妥当性を明確にするよう試みた。

検索は、タイトルに HIV あるいは AIDS を含む文献で、タイトルおよびアブストラクトに ethics あるいは ethical の用語を含むものに絞り実施した。

検索の結果抽出した文献のタイトル、アブストラクト、また場合によっては本文を参照し、各文献を主要なテーマごとに分類した。そのうえで、各テーマの論文数の推移をはじめ、おおよその議論の経年的な変化を明確にした。ただし、大北一人によるパイロットの調査であった。

上記以外に、生殖補助利用技術については、Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicineより、同団体が作成した1994年のガイドラインEthics Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Special considerations regarding human immunodeficiency virus and assisted reproductive technologies. (FertilSteril, 1994, 62, suppl 1, 85S. ) の見直し作業に関する議論について調査し、状況の変化に応じた倫理的な議論の変化について析出した。

(iii) 平成 26 年度は、PubMed を使用した文献調査と、関連文献のデータベース作成作業を主とした。25 年度に実施した調査は単独での調査及び分類作業であったため、より客観的妥当性の高い調査及び分類作業（データベース作成）の方法を模索した。

文献検索については、PubMed に[Title:HIV/AIDS, Title/Abstract : ethics/ethical/moral] で検索を実施し、該当する文献を抽出した。

データベース作成については、上記文献検索によって抽出された文献を一定のフォーマットに分類するための分類枠組みを作成し、それに基づき文献を分類化しデータベースを作成した。本年度は、主にデータベースのフォーマットと分類手順について検討した。作成されたデータベースが、系統的かつ明確、網羅的、包括的、そして再現可能なものとなるように、研究協力者である遠矢、加藤とともに複数名で幾度かパイロットの分類作業を行い、フォーマットと分類手順を確定させ

た。

(2) 日本の関連文献調査

平成 26 年度に、今後の調査のためのパイロットのなものとして調査手法の方法を模索した。論文や研究報告書等の調査と新聞の報道記事調査の実施と方法の模索を行った。

(i) 論文や研究報告書については、国立国会図書館等にて、横田がカウンセリング領域に関する文献を調査し、論文および研究報告書、またあとがきなど幅広く文献を調査し、かつ内容を精査することで、日本での倫理的な議論の存在形態について一定の知見を得るよう試みた。なお、平成 24 年度にも、生殖補助医療技術に関する研究報告書の調査も実施している。

(ii) 日本の新聞報道記事に関する調査としては、論文や研究報告書とはまた別種の文献として、花井が新聞報道等を独立して調査した。新聞報道等から垣間見える倫理的な課題を析出することを目的としているが、本年度はパイロ的に新聞・雑誌記事横断検索サービスを利用し、HIV/AIDSに関連する報道を縦覧することを試みた。具体的には、検索サービスの網羅時期の制約から、いわゆる「エイズパニック」に関連する記事を中心に、1984年から、後天性免疫不全症候群の予防に関する法律（エイズ予防法）が成立する1989年までを検索対象とし、「エイズパニック」関連記事ならびに見出しから倫理的論点が含まれていそうな記事を析出した。なお、検索対象は主に新聞メディアとした。一般雑誌については検索可能な雑誌が限定的であり、バイアスがかかることが予想されたので除外した。専門誌については医学系には膨大な記事があることが予想されることと、医学系専門家による議論は別途検討が必要であることから除外した。結果として、以下の媒体を検索対象とした。

通信社・テレビ（共同通信 NHKニュース テレビ番組放送データ 時事通信）

全国紙（朝日新聞 読売新聞 毎日新聞 産経新聞）

全国ニュース網（北海道新聞 河北新報 東京新聞 新潟日報 中日新聞 神戸新聞 中国新聞 西日本新聞）

地方紙 (東奥日報 岩手日報 秋田魁新報 山形新聞 福島民報 茨城新聞 下野新聞 上毛新聞 神奈川新聞 北日本新聞 北国・富山新聞 福井新聞 伊豆新聞 京都新聞 算用新聞 徳島新聞 長崎新聞 熊本日新聞 大分合同新聞 宮崎日日新聞 南日本新聞 琉球新報 沖縄タイムス) スポーツ紙 (日刊スポーツ スポーツニッポン スポーツ報知 サンケイスポーツ デイリースポーツ)

B. 聞き取り調査:平成 24 年度に、HIV 感染症の医療および対策などに関わっている医療者や市民活動団体の関係者に聞き取り調査を行った。

海外を主とする文献研究をより日本の現状にそくしたものとするためその方向性を定める参考とした。

聞き取り調査はパイロット的に実施しているもので、その内容の公開をはじめ、データとして研究に使用することを予定していない。

C. 地域調査:平成 25 年度よりドイツをはじめとするヨーロッパの HIV/AIDS をめぐる諸事象および議論の概要について、主に web 上で公開されているものを調査。海外文献の多くが米国のものにやや偏っているため、ヨーロッパのおおよその状況および議論について 25 年度より調査を開始した。

#### (倫理面への配慮)

B の聞き取り調査は上述したように、公開およびデータとしての使用をしないため、倫理委員会等の審査を受けていない。口頭での同意をはじめ、聞き取った内容の管理など、聞き取り対象者の同意に基づき、かつ対象者のプライバシーの保護を徹底して実施しかつ研究に反映している。

なお、A・C については特に倫理面への配慮は必要ないものと考えているが、日本の過去の議論については、歴史的な資料を調査対象としているため、当時は公開されていたような情報でも、今日の規程や感覚から考えて、特に固有名等公開可能なものとみなせるか否か、一定の注意をもって取り扱い保管等に配慮をした。

#### 研究結果

A. 文献研究について

(1) 海外文献調査について:

(i) 平成 24 年度は、主要な medical ethics/bioethics のジャーナルのうち、Bioethics、The American Journal of Bioethics、Journal of Medical Ethics を経年的に調査し、本文中に HIV 感染症について言及しているものを抽出したところ 504 本の論文等の記述を抽出した。そのうち、HIV をタイトルしてもつものは 88 本であった。HIV をタイトルしてもつ論考数の各ジャーナルの内訳は以下のとおりである。

Bioethics : 12 本 (1989~2009)

The American Journal of Bioethics : 27 本 (2003~2012)

Journal of Medical Ethics : 49 本 (1989~2012)

上記文献調査より、HIV 感染症をめぐる倫理的な課題の主要なトピックを整理した。トピックは以下の通りである。

#### ・検査 testing :

ルーチン化に伴う倫理的な課題 (opt-out 方式など)をはじめ、検査へのアクセスをめぐる問題や、自己検査をめぐる倫理的な問題などが散見された。

#### ・試験/研究 trial/research :

国際的な臨床試験をはじめ、低所得国での臨床試験をめぐる議論が数多く見られた。試験後の治療薬へのアクセスをめぐる問題など、配分 distribution や搾取 exploitation をキーワードとする議論がなされているものがあつた。また薬剤の感染予防的使用に関する研究も散見された。

#### ・(公衆衛生上の) 調査等 surveillance/data use :

公衆衛生上の調査とそこで得られたデータを誰とどこまで共有してよいか、その倫理的な要点をまとめたものや、パートナー通知 partner notification をめぐる議論などが見られた。

#### ・患者-医療者関係 Patient-Physician relationship :

医療者の治療拒否をめぐる問題をはじめ、患者のアドヒアランスをめぐる議論などがあつたが、いわゆる患者-医療者関係の倫理的な議論は 1980、90 年代を中心としてその後は、他の事象を考える参照項として取り上げられる傾向にあつた。また、パートナー通知など公衆衛生上の措置と守秘義務との対立なども論じられていた。(以後 professional

と表記)

・妊娠/出産 reproduction :

HIV 陽性者が子どもをもつことそのものをめぐる議論をはじめ、serodiscordant couples が妊娠を望む場合の生殖補助医療技術使用をめぐる問題などが取り上げられていた。

・予防 prevention :

第一次予防である感染予防の呼びかけなど health promotion そのものをめぐる倫理的な議論を始め、microbicide など研究段階の予防方法をめぐる議論などが散見された。後者は、trial/research とも関係する。

・施策立案 policy making :

各国や地域の施策を具体的に検討しているものから、大きく医療・公衆衛生の施策決定の基礎となる倫理的な議論が見られた。

・社会/コミュニティ social/community :

これまでのトピックはその倫理的な主体として、行政や医療者、研究者などある程度限定することが可能であったが、陽性者をはじめ、key population とされるコミュニティ、また広く市民一般をステークホルダーとして想定している議論も散見された。stigma をめぐる諸問題をはじめ、sexual ethics というキーワードで議論されているものも見受けられた。もっとも、このトピックの議論においても、行政や利用者、研究者を倫理的な主体として含む。

以上が、主要なトピックとその概要であった。このうち、検査 testing と妊娠/出産 reproduction、そして社会/コミュニティに関する論文の主要なもの (The American Journal of Bioethics において特集が組まれていたものなど) を主に調査の対象とした。

検査については、The American Journal of Bioethics、11(4)、2011 の誌上で、CDC が 2006 年に発表したルーチン検査をめぐる倫理的な問題について、Target article を中心に複数の論文(コメントリー) が掲載されていた。

Target Article は M. T. Celada et al. “An ethical evaluation of the 2006 Center for Disease Control and Prevention Recommendations for HIV testing in health care settings,”

*American Journal of bioethics* 11(4), 2011: 31-40. である。これは、CDC が 2006 年に発表した Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings をめぐる倫理的な諸議論をレビューし、その議論の要点をまとめ、一定の結論を提示したものである。この論文を軸に賛否両論の論文が掲載されていた。

妊娠/出産については、検査と同様、The American Journal of Bioethics、3(1)、2003 の誌上で、特に serodiscordant couples への生殖補助医療技術の提供をめぐる議論がなされていた。中心となる論文は M. V. Sauer, “Providing fertility care to those with HIV: time to re-examine healthcare policy,” *American Journal of bioethics* 3(1), 2003: 33-40. で、Columbia University での生殖補助医療技術提供の実情を踏まえた論考であった。この特集も同様に、賛否両論など関連するテーマの論文が掲載されていた。

社会/コミュニティについては、D. C. Ainslie, “Questioning bioethics: AIDS, Sexual Ethics, and the Duty to Warn,” *Hastings Center Report* 29(5), 1999: 26-35 は、パートナー通知をめぐる bioethics の基本的な議論に疑問を提示している論考であった。コミュニティの文脈に沿った、機械的ではない議論を展開する必要性を主張する重要な論考であった。

(ii) 平成 25 年度は、データベースを利用した議論の経年的推移によりつつ各論を詳述する。

PubMed の検索結果について。タイトルに HIV あるいは AIDS を含む文献で、タイトルおよびアブストラクトに ethics あるいは ethical の用語を含むものの文献の総数は 1983 年から調査時点 (2014 年 1 月 23 日まで) で 1628 件あった。

文献数の推移について。1991 年が最多で 90 件であった。タイトルに “AIDS” のみ記載のものは 1988 年が最多で 57 件。“HIV” あるいは “HIV/AIDS” 両方記載のものは 2013 年の 81 件が最多であった。

なお、タイトルに “AIDS” のみ記載のものは 504 件で、比較的 HIV/AIDS 発生初期に多く見られ、当時の状況を概観したものなど社会的な問題として



取り上げているもの、また Science や Lancet などに掲載されている論文に多い傾向が見られた。

文献数の推移としては、おおむね、1989 年あたりで一つのピークを迎え、その後年間 50～60 本前後で落ち着いてたが、再び 2009 年あたりより増加傾向となり、2013 年に新たなピークを迎えている。

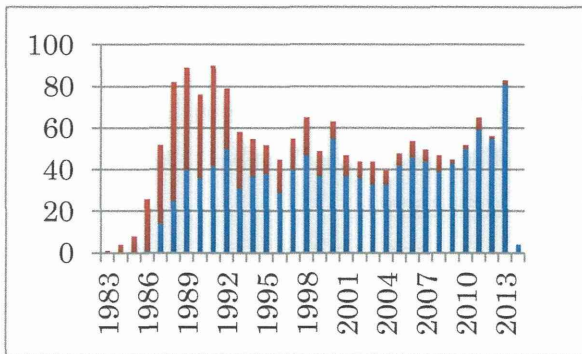


図1 文献数の推移

(赤はタイトルに AIDS のみ表記。)

検索で抽出した文献をタイトル、アブストラクト、および本文等を参照し主なテーマごとに分類。25 年度は下記のテーマに絞って文献数の推移を析出。

- testing/screening
- professional
- trial/research
- biomedical prevention
- reproduction

以上のうち professional は主に患者—医師関係に関するもので、関連テーマとして confidentiality の文献数の推移も析出した。

また、上記に含まれなかった主なテーマとしては、public health に関するもの (surveillance や needle exchange など)、policy に関するもの、vulnerable group に関するもの、その他社会的な事象に関するもの (雇用、コミュニティ、sexual ethics、感染の犯罪化など) などがあげられた。いずれも無視することのできないテーマであるが、議論の推移を見るにあたりより議論の内容を精査する必要があると考え、25 年度はそれらの推移を析出することはしなかった。

各テーマの文献数の推移と議論の主な変遷について。

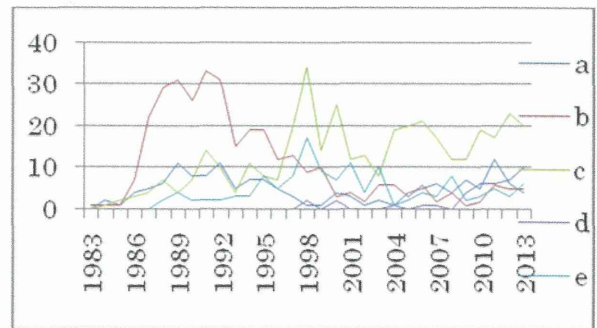


図2 各テーマの文献数の推移

- (a. testing/screening b. professional  
c. trial/research d. biomedical prevention  
e. reproduction)

おおむね、1985 年—1995 年の発生初期は、professional、つまり患者—医療者関係に関する議論が主流であったがその後収束し、代わって trial/research に関する倫理的な議論が文献数としては最も多いものとして現在に至る (2003 年のみ reproduction が最も多い)。

a. testing/screening について。

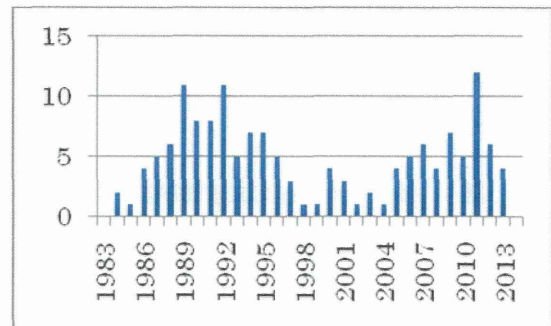


図3 testing/screening の文献数の推移

患者—医療者関係やポリシーなど他のテーマとの重複が多い可能性があるため、文献数の抽出は正確とは言えないが、およその傾向としてはグラフの通りと思われる。1990 年前後にピークがあり、また 2006 年以降 2011 年にもう一つのピークがある。

1985 年に米国で検査が開始された当初は、治療法もなく、感染拡大防止という公衆衛生上のメリット以外に検査をする意味はおよそなかった。しかし、1987 年の AZT といった抗 HIV 薬の登場、また日和見感染症の治療法が少しずつ進展し始めたことを受けて、治療上のメリットも検査には見いだされるようになった。こういった状況を受けて 1990 年前後に、受験者の自主性とプライバシーの尊重を主とした検査体制 (例外主義

exceptionalism) の確立に向けた議論が活発化したものと思われる。その後、しばらくは大きな議論の動きは見られなかったが、2006 年以降、早期治療のメリットが明らかになり始めたことや、なにより米国 CDC が提示した Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings が、検査体制の例外主義の転換をめぐる議論を活発化させた。24 年度報告した 2011 年の The American Journal of Bioethics での米国 CDC のレコメンデーションをめぐる議論は、グラフに見られるようにそのピークに位置し、おおよそそれまでの議論のまとめになっているものと思われる。

b. professional について。

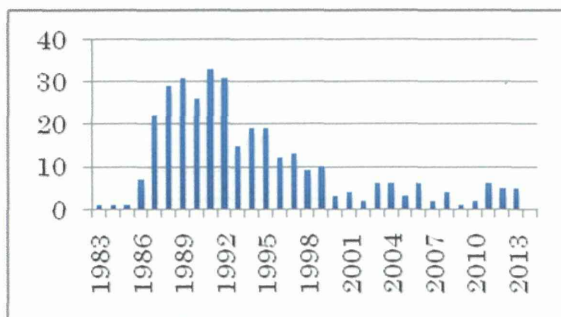


図 4 professional の文献数の推移

1996 年ごろまでは最も文献数の多いテーマであったが、その後減少している。

議論の変遷としては、文献のタイトル及びアブストラクトから、おおよそ医療者の治療義務と拒否の権利を巡る議論にはじまり、医療者自身が陽性者の場合の議論へ、そして次世代の医療者の教育や非欧米圏の医療者に関する議論へと展開しているように推測される。また、並行して守秘義務やパートナー通告に関する議論もなされている。

議論の収束の要因としては、様々なものがあげられると考えられる。要因ではないが一つのエピソードとして米国の障害者差別禁止法 An Act to establish a clear and comprehensive prohibition of discrimination on the basis of disability (以下 ADA) と HIV 感染症と同法を関連づけた裁判があげられるだろう (ADA については研究協力者・加藤穰が主な担当)。

ADA は 1990 年に成立し、障害の有無にかかわら

ず連邦により公民権が保護されると規定している。そして 1994 年、歯科治療の場面で HIV 感染症は ADA の対象であるか否かをめぐる Bragdon v. Abbott 裁判がおきる (最高裁判所判決は 1998 年)。同判決で HIV 感染症が ADA の規定対象疾患であり、医療機関は公共の場であるが故に、HIV 感染症を理由とした差別は認められないことが明確にされた (G. J. Annas, "Protecting patients from discrimination – The Americans with Disabilities Act and HIV infection," *N Engl J Med.* 339(17), 1998: 1255–1259.)。

もつとも、ADA の成立のみならず、HIV/AIDS の予防方法、治療法の進展などの状況の変化がその議論の推移に影響を与えているものと予想される。

c. trial/research について。

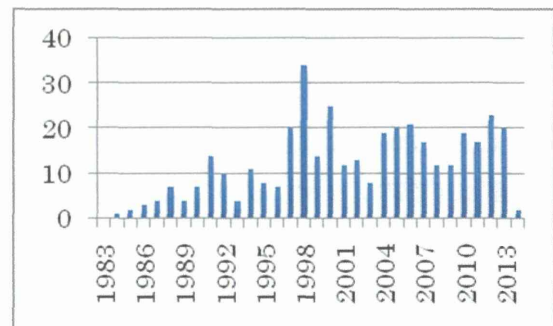


図 5 trial/research の文献数の推移

1996 年の HAART 導入以降最も文献数が多いテーマと考えられる。海外では trial/research に関する議論が最も活発であるということが、日本の現状と大きく相違する点であると考えられる。もつとも、research をめぐる議論の中には、いわゆる研究倫理に関するものではないものが含まれている可能性がある。例えば、研究結果をうけて現状を分析するにあたり倫理的な課題について議論しているものなどである。議論の精査が必要である。

同テーマ内では、1987 年よりワクチン開発をめぐる議論がなされ、文献数としても最も多いものと思われる。

そして、1996 年以降議論が活発化している要因としては、これも様々な要因が考えられるが、低所得国での研究に関する議論が活発化したことがその一つと考えられる。母子感染予防法について、先進国で標準とされる予防法より低コストでかつ予防効果も低減する予防法の開発を目的とした研