

究をめぐる議論が例としてあげられる (Lurie P & Wolfe SM. “Unethical trials of interventions to reduce perinatal transmission of the human immunodeficiency virus in developing countries,” *N Engl J Med.* 1997; 337: 853-6)。

また、近年では、treatment as prevention や PrEP などをめぐる調査研究に関する議論が散見される。

d. biomedical prevention について。

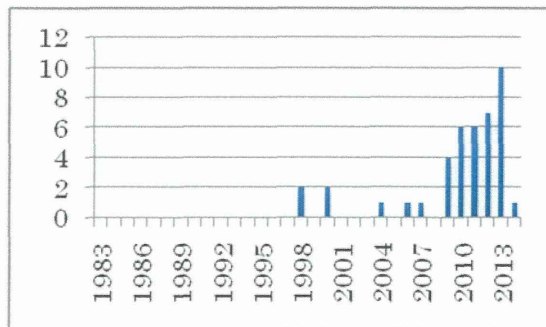


図6 biomedical prevention の文献数の推移

本来、biomedical prevention にはワクチン研究や母子感染予防も含まれると思われるが、今回は microbicides、PEP、PrEP などの抗 HIV 薬を用いた予防および treatment as prevention に関する文献に絞った。そのほうが近年の動向がより明確になると考えたからである。

Microbicides や PEP については 1998 年から文献が散見されるが、やはりこのテーマの議論が活発化するのは 2009 年以降、HPTN052 など treatment as prevention に関する臨床試験などが開始されるころからである。

その前年にあたる 2008 年、R. Bayer と同様、HIV/AIDS の倫理的な議論にながく携わってきた U. Schuklenk は、新しい biomedical prevention の登場がまた新たな倫理的な議論を、あるいは過去のものとしてされている sexual ethics に関する議論を呼び起こすだろうと予言している (U. Schuklenk, “AIDS—new ethical challenges,” *Bioethics*, 2008 Sep; 22(8): ii. doi: 10.1111/j.1467-8519.2008.00702.x.)。

しかし、一方で PrEP など治療薬による予防という戦略は、なんら新しい議論 (あるいは sexual ethics など) を喚起せず、あくまで薬剤の正当な配分を巡る従来の議論に集約されるという主張が

ある (F. Venter et al. “Exposure Ethics: Does HIV Pre-Exposure Prophylaxis Raise Ethical Problems for the Health Care Provider and Policy Maker?,” *Bioethics* 2013 Jun 24. doi: 10.1111/bioe.12021.)。PrEP などがよりリスクの高い性行為を促進させるという指摘とそれを sexual ethics の問題だとする議論に対して、マラリアの予防薬や登山用品など、同じく健康リスクを促進する可能性があるが特に倫理的な問題とはされていないことを例に挙げ、性行為の場合のみ特別視することの恣意性を指摘している。

また、新しい biomedical prevention の臨床試験に関する倫理的な議論も散見される。B. Haire et al. “How good is “good enough”? The case for varying standards of evidence according to need for new interventions in HIV prevention,” *American Journal of bioethics* 12(6), 2012: 21-30. では臨床試験を継続してより質の高いエビデンスを得ることにつとめるべきか、それともエビデンスとしては限界があっても、一定程度有効という結果の得られた予防法をいち早く実践に移すか、ということがいま問われており、それは倫理的な判断であると指摘している。また、現在の HIV 感染症対策に大きな影響を及ぼした臨床試験 HPTN052 についても、その倫理的な課題は大きいものだったという。M. S. Cohen et al. The ethical odyssey in testing HIV treatment as prevention, *Clin Trials* 2012; 9(3): 340-7. によれば、すでに服薬による予防効果を示す観察研究が多く積み重ねられている中、なぜ比較試験をする必要があるのかということ巡って議論になったということが記述されている。M. S. Cohen らによれば、UNAIDS などがガイドラインを作成するために必要と見なすエビデンスを得るためには、観察研究ではなく比較試験が必要だったとしている。

このように、エビデンスをもとにあるポリシーを策定するにあたって、倫理的な判断が不可避であることを示している。

e. reproduction について。

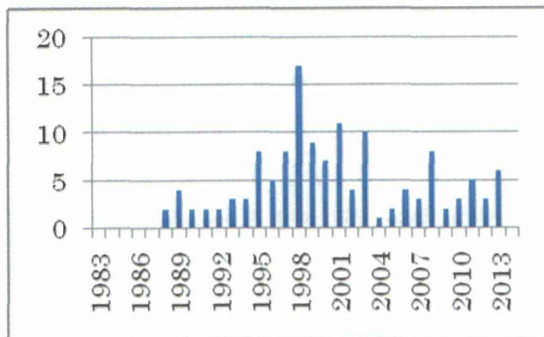


図7 reproduction の文献数の推移について

1995年から2003年あたりまでにピークがあり、その後文献数としては落ち着いている。母子感染予防の手法がおよそ固まったあたりで（高所得国と低所得国とで同じくは語れないが）議論としては落ち着いた可能性はある。24年度報告した2003年のThe American Journal of Bioethicsでのreproductionを巡る特集は、おおよそその議論のまとめの時期に位置しているものと思われる。

また同時期の2004年にEthics Committee of the American Society for Reproductive Medicineは、1994年に作成したガイドラインの見直しを行っている。1994年の時点ではHIV感染症の重篤さゆえに、精子ドナーや養子縁組の推奨、子どもを持たない選択の推奨など、なるべく妊娠を避けることを主としていた。しかしながら、母子感染予防の進展、ウイルスの含まれない精子を生殖補助医療技術とあわせて利用できるようになったこと、また治療法の進展による陽性者のQOLと予後の劇的な改善などにより、なるべく陰性パートナーと子どもへの感染リスクを低くすることとリスク等に関するインフォームドコンセントの徹底などを条件に、陽性者の妊娠および生殖補助医療技術へのアクセスを保証する方向へとガイドラインの見直しを行った。スタンダード・プリコーションにより医療者および医療機関の暴露は回避できることから、HIV感染症を理由に、医療機関は妊娠/出産に関する医療を拒否してはならず、他の慢性疾患の患者と同じくケアする義務があるとする(T. A. Shannon Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Human Immunodeficiency Virus and Infertility Treatment, *Reproductive Technologies*, 2004,

67-75.)。

(iii) 平成26年度は、文献数は、25年度の調査の1600件ほどから大幅に増加して2000件ほどが該当文献としてあげられた。検索キーワードにmoralを追加したこともあるが、2010年以降論文数が増加しており、2014年だけで120件前後あった。ただし、その中には倫理審査に関する記述のみのものも近年増加傾向にあるため、アブストラクトを検証し、内容上倫理的な議論を展開しているか否か確認する必要がある。また、論じられているテーマについては、2013・2014はbiomedical preventionに関するものが多く散見され、研究倫理および予防対策のポリシー化をめぐる議論などがあつた。

論文数の増減の傾向については、昨年度の調査と大きな変わりはない。

データベース作成作業について。25年度までの分類作業は大北一人によるパイロット的なもので、再現性などに乏しいものであつた。そのため、系統的かつ明確、網羅的、包括的、そして再現可能なデータベース作成するべく、研究協力者である遠矢、加藤をまじえて改めてパイロット的に分類作業を試みた。まず、多様な論点を含みつつも論文数がそれほど多くないと思われる年代として1995-2000年の文献を対象に三人で同時に分類を実施。その結果と、作業過程の課題などを共有した結果、おおむね以下の枠組みおよび手順で進めることが系統的かつ明確、網羅的、包括的、そして再現可能なものであり、さらに歴史的な議論の推移も明示するデータベース作成につながると考えた。

まず、枠組みについては医療や公衆衛生などのサービス提供側の分類と、その受け手側のkey populationなどの分類の二方向性をもった分類とすることにした。サービス提供側については、bioethicsの分類、なかでもEncyclopedia of Bioethics 4th ed.のAIDSの項目立てなどを参考に、公衆衛生、医療、研究の大きく3分野への分類を基礎とし、またreproductionを付け足した（ただし、reproductionのカテゴリーは将来的に上記3分野に解消する可能性はあり、その可能性を残しつつ分類作業を進める）。そのうえで、各分野でテー

マとなっている、testing、professionalism、preventionなどを設定し、それら主要テーマごとの分類を行うこととした。またサービスの受け手あるいは議論の対象者としては、いわゆる key populationをはじめ、医療者等も教育啓発等の対象となる場合は分類の対象とした。そのほかに、地域等も分類項目の一つとして設定した。各文献を分類する項目は以下の通り。

年	
タイトル	
著者	
ジャーナル	ジャーナル名、号数、ページ
アブストラクトの有無	
文献種類	論文、ニュースなど
提供されるサービス	領域（医療・公衆衛生など） テーマ サブテーマ
提供主体	医師、看護師など
対象者	key population
地域	国や地域 developing countries など

分類作業の手順については、タイトルと MeSH を主に参考にしつつ、適宜アブストラクトを参照して分類を行うこととした。昨年まではアブストラクトの読解をもとに分類を実施していた。この手法の方がより詳細かつ精密な分類は可能となるが、解釈する者によるばらつきが生じ、再現性に乏しくなるため、よりばらつきの少ない手法を選択することとした。

以上の分類枠組みおよび手順によって作成されるデータベースそのものについては、精査およびアップデートを経て、公開する予定である。

(2) 日本の関連文献調査について：

- (i) 論文や研究報告書について、主にこれまでのカウンセリングに関する文献について調査した。日本での議論を調査するにあたり、医中誌や CiNi などのデータベースに先立ち、どのような種類の文献で倫理的な議論がなされているのか、その実態をパイロット的に調査した。その調査対

象として、HIV カウンセリングに関する文献を対象とした。研究協力者である横田が HIV カウンセリングに従事してきた経験をもとに、国立国会図書館等で関連文献を調査し、重要と思われるもののみ収集した。収集文献はおおよそ以下の通り。

日本エイズ学会誌	15 件
その他雑誌	12 件
厚労科研研究報告書	1 件
その他	2 件
合計	30 件

いわゆる学術誌に掲載されているものだけではなく、紀要や商業誌、また論文だけではなく、巻頭言やエッセイ的なもの、厚労科研の報告書、そして研究会参加者の発言などにも関連する議論などが散見された。

なかでも、倫理的な議論であることを明示している論考として、児玉憲一・一円禎紀「性的パートナー告知を促す HIV カウンセリングの技法と倫理に関して」心理臨床学研究 15 (1)・98-103 (1997) があった。海外文献調査でも主要なテーマとしてあげられているパートナー告知 partner notification に関する論文であり、時期的にも 1997 年と HAART が導入されて間もない時期であり、HIV 感染症の重篤さと合わせて海外においても活発に議論がなされていた。また、上記論文においても、主に米国の論文を先行研究として論じられていた。

内容については、日本においても医療者は患者（論文では「患者」ではなく「クライアント」として論じられている）の保護と同時に、患者の性的パートナーの保護というジレンマに立たされる、という点に倫理的な問題を見ており、この点は海外と異なるところはない。ただし、このようなジレンマに立たされるのが日本では医師よりもむしろ臨床心理士が直面する可能性が高いこと、よって倫理的なジレンマというだけではなくカウンセリングの支援としてどのように対応するべきかという技法に関心が向いていること、告知を患者と性的パートナーの利害対立と捉えるよりも「クライアント自身が「愛する人から最期まで支えられる」」ためのものと読み替えること、性感染の事例

も取り上げているが「非加熱血液製剤による感染」が主な事例である点などは、海外の議論の傾向とは異なるものといえる。

- (ii) 日本の新聞報道記事に関する調査：上記方法によって 1984 年から現在までを検索した結果、見出しおよび文中に[エイズ or AIDS or HIV]で検索したところ 28 万件ほど、また見出しだけに限定して同じ条件で検索したところ 12 万件ほどみつけた。すでに膨大な数に及んでいるが、対象とした新聞の検索可能な時期にばらつきがあり、必ずしも網羅的なものとは言えない。また、記事の中には、HIV/AIDS に関するイベントの宣伝なども多く含まれており、必ずしも、HIV/AIDS をめぐる事件の報道とは限らない。

- B. 聞き取り調査について：平成 24 年度に HIV 感染症に関わる医療者および市民活動の関係者に聞き取りを行った。パイロット的な調査であるため、詳細をここに記述することは出来ないが、おおよそ、感染リスク（妊娠/出産をはじめ、陽性者の性的パートナーとの関係やコミュニティの感染症対策の問題にまで議論は広範にわたる）をどのように、また誰が判断するのか、ということが主な論点であることがわかった。例えば、妊娠/出産について、その方法ごとに異なるリスクとそれらにかかるコストなどを誰がどのように考えて判断すべきか、医療者などの専門職者のみならずより広範な関係者を含む議論の必要性などが提示された。

C. 地域調査について：

- (i) 平成 25 年度、研究協力者の Kasch よりドイツの HIV 対策に関する web について報告があり、そこにこれまでのドイツの HIV 対策およびその理念を紹介する映像が掲載されていた。いかに陽性者を排除せず、連帯 solidarity を形成していくかを主な目的としてきたことが示されている。



(ドイツの HIV 感染症対策のプロジェクトの web : Gib AIDS Keine Chance に掲載されているこれまでの 25 年を振り返る映像。http://www.gib-aids-keine-chance.de/aktuelles/detail.php?id=24)

- (ii) 平成 26 年度は、政府等の出資によって HIV 対策に関わる機関 Deutsche AIDS-Hilfe が発行する冊子のうちこれまでの対策の歴史についてまとめたものを調査した (AIDS FORUM DAH (Deutsche AIDS-Hilfe), Vol. 47, 2003, 2004)。

その始まりから現在まで、という形で冊子は編集されていた。時期を主に四つの時期に区分し、①非常事態の発生 (1981~1986)、②現代的な健康対策の模範へ (1986~1991)、③ノーマライゼーションへの推進力 (1991~1996)、④ノーマライゼーション (1996~)、以上の区分に従って論じられていた。また、メディアによる HIV/AIDS の取り上げ方についても言及されており、なかでも Der Spiegel 誌は他の雑誌よりも HIV/AIDS について取り上げられていたという。主に 1983~1997 の時期でピークは 1987 の 133 件。主にスティグマを喚起する内容やイメージのものが多かった。しかし、HAART が確立される 1997 以降、そのような取り扱いとともに紙面に取り上げることも減少していく。

考察

平成 24 年度の広告で参照した文献、および析出したテーマ群と議論の枠組みの妥当性については、25 年度の PubMed を用いた文献検索により、おおよその議論の経年的な変化がわかり、その中に 24 年度報告した結果を位置づけることができた。その結果、24 年度に析出した議論の枠組みは、各テーマ (testing, reproduction など) に関して最も議論が活発になされていた、あるいはまとめの時期になされていたことがわかり、ある程度主要な議論を内包しているとみなせることがわかった。

24 年度に調査した議論の枠組みおよび析出したテーマとトピックに従ってパイロット的に実施した PubMed の文献検索調査によって、議論の経年的な推移がおおまかながらにも把握することが可能となった。また、どのように背景事情の変化 (HIV/AIDS をめぐる治療法や予防法等の変化など) が倫理的議論と関連しているのか明確となった。例えば、米国 CDC

の 2006 年レコメンデーションのように、同意の方式を opt-in から opt-out に転換するにあたって、その判断は、背景となるベネフィットとリスクの認識に基づいてなされている。

このように、文献調査に基づく倫理的な議論の枠組みの析出作業を、経年的な変化に位置づけながら行うことで、倫理的な判断の要となる背景事情が析出され、日本での議論の枠組みの構築に有用なものと考えた。

同時に、倫理的な判断にとって不可欠な背景事情を析出するという事は、倫理的な判断にとって不可欠なエビデンスが何であるのか、ということを示すことを意味する。よって、今後必要と考えられる倫理的な判断に基づいてポリシーを作成するにあたり、どういった調査が必要であるのか、ということも指示するものと考えた。しかし、いずれにしても平成 25 年度までの調査はパイロット的なものであり、より客観的妥当性の高い調査が求められた。

そこで、平成 26 年度では、より客観的妥当性の高い文献検索調査およびその結果提示を目指すべく、その模索を主とした。検索キーワードを増やし、かつ結果提示としてデータベースの作成のための枠組みと作成手順の確立を目指し、一定の成果を得た。以上により、海外文献に基づく HIV/AIDS の倫理的議論の枠組みのおおよそを明確にしたものと言える。

雑感として、予防法および治療法の進展により、公衆衛生および医療上での HIV/AIDS の疾病像が変化することで、testing や reproduction など各テーマをめぐるベネフィットとリスクに関する判断が大きく変化している。

また、エビデンスに基づく判断の重要性についてはおおよそ多くの議論で一致しているものと思われるし、近年ますます重要視されているように思われる。それに伴い、エビデンスをどのように判断するのかということをめぐるコンフリクトが先鋭化しているように思われる。検査体制の転換の是非や、臨床試験の継続か実用化かといった場面で特に先鋭化している。そもそもエビデンスとは何か、また調査・研究とは何かということを考えるうえで興味深い議論の傾向であると考ええる。

そして、患者—医療者関係など autonomy を軸とした議論から、より配分的正義など政治哲学的な議

論を重視する傾向が見られる。低所得国の治療薬へのアクセスに関する問題を始め、post-trial など臨床試験をめぐる議論、そして testing についても、それへのアクセスを重視する議論の傾向が見られる。もっとも、被験者や受検者、患者などの autonomy が軽視される傾向にあるという訳ではなく、それらの尊重は当然のこととしながら、例外主義に見られるような個人 vs. 社会という議論の図式から、いかに有効かつ適正な予防法や治療法へのアクセスを公平に保証するかという図式にシフトしつつあるように思われる。

日本の議論については、いまだその結果をもって検討する段階ではなく、今後の調査のための方法の検討を主とする。日本でのこれまでの議論を明らかにするためには、平成 26 年度実施したように、海外文献調査のようにタイトルなどのキーワード検索のみならず（これも医中誌や CiNii で実施する必要がある）、HIV/AIDS の関連文献をより違った仕方でも調査をする必要があるものとする。今回は、HIV カンセリングが導入され始めてから現在にいたるまでのおおよその経緯を知る横田によって、文献検索及び重要文献の選定を行った。バイアスは否めないとしても、ある程度のこれまでの経緯など見通しをもって文献調査をしたほうが、より明確に歴史的変遷をおいつつ日本での倫理的議論の枠組みを明確にすることが可能となるものとする。

また、児玉憲一・一円禎紀の論考より、同じパートナー通告に関する議論であっても、海外と日本では枠組みが異なること（日本での議論がすでに海外での議論の枠組みを参照しつつ独自の論を展開していること）が示唆された。児玉憲一・一円禎紀の論文をめぐる海外との議論の異同だけでも、より深く考察する価値と必要はあるものとするが、このような海外の議論の枠組みを参照項とした日本の議論の検討作業は、改めて、倫理的な議論をめぐる日本のこれまでと現状を理解する上で有益なものとする。

日本の新聞報道記事に関する調査については、検索結果にもあるように、関連するキーワード検索では記事が膨大であり、またその中には世界 AIDS デーに関連したイベントの周知なども多数含まれている。それらの変遷なども網羅的に調べることができれば、日本での HIV/AIDS の出来事の精緻な歴史記述とし

て価値あるものと言えるが、マンパワー的に限界がある。よって日本の関連文献調査と同様に、一定の見通しを持って集中的に調査（主要と思われる事件や出来事、例えばエイズパニックなどに焦点を絞って前後の時期を調査するなど）したほうがより効率的に倫理的論点の抽出につながるものと考え。

結論

文献調査については、25 年度までで倫理的な議論の枠組み、経年的な変遷など、その概要は明らかとなっていた。しかし、それをより客観性のあるデータベースとして形にするために複数人によるパイロットの作業を重ねる必要があり、予定よりも時間を要した。しかしながら、枠組みおよび手順の一定した、再現可能なデータベース作成作業の方法をある程度確立したため、これまでのもののみならず、今後の海外文献の動きもアップデートしながらデータベースを維持することが可能となったといえる。このことにより、日本での議論の経緯及び現場を明確にするための参照枠組みを得ることができた。また、ドイツをはじめとするヨーロッパの調査が一定進めば、データベースの参照枠組みとしての客観性は増すものと考え。

また、日本での議論を明確にするためには、単なる文献検索による調査だけではなく、これまで HIV/AIDS に関わってきた関係者の聞き取りといった質的調査と並行してすすめるなどいくつか方法について検討する必要がある。

以上のように方法を模索しつつ、より客観性の高い倫理的議論の枠組みの提示が海外および日本あわせて可能になるものと考え。これらの作業がある程度形になれば、日本の臨床現場（医療のみならず NGO などの活動領域を含む）およびポリシー作成の場において、倫理的観点から何に配慮すべきか、また何について議論すべきか、論点とその枠組みを提示できるようになるものと考え。

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

Okita T, Commentary : What is expected of Public Health Ethics ?, *The Future of Bioethics* (Oxford University Press) : 546-549, 2014.

2. 口頭発表

大北全俊、遠矢和希、加藤穰、Franziska K、花井十伍、横田恵子、白阪琢磨：HIV 感染症に関する倫理的な議論の枠組みについて—海外文献の調査に基づく研究—。第 27 回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2013 年 11 月

大北全俊、遠矢和希、加藤穰、Franziska K、花井十伍、横田恵子、白阪琢磨：倫理/ethica に求められてきたもの — 海外での HIV/AIDS に関する倫理的な議論の歴史的調査より。第 27 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2014 年 12 月

7

HIV感染者の口腔内免疫に関する研究

研究分担者：吉村 和久（国立感染症研究所 エイズ研究センター）

研究協力者：泉福 英信（国立感染症研究所 細菌第一部）

有家 巧（国立大阪医療センター 口腔外科）

丸岡 豊（国立国際医療研究センター 口腔外科）

研究要旨

HIV 感染者は ART 療法後、感染症による全身症状は沈静化してくるが、口腔においては症状が出現することがある。この口腔の症状を予測するような因子を見つける検討を行った。平成 24 年度に、国立感染症研究所、国立国際医療研究センター、国立病院機構大阪医療センターの倫理委員会から承認を受け、平成 25 年度は、HIV⁺患者 20 名および対照:HIV⁻被験者 20 名の唾液を採取し、唾液活性物質と微生物の定量を行った。その結果、唾液中の総菌数、総連鎖球菌数、総嫌気性菌数は、HIV⁺患者において対照である HIV⁻被験者よりも有意に多いことが明らかとなった。唾液活性物質では、唾液 IL-8 や膵臓癌、結核患者のマーカーである CA125/MUC16 が有意差はないが HIV⁺患者において対照よりも多いことや CA125/MUC16 がブドウ球菌量と有意な正の相関関係があることが明らかとなった。平成 26 年度では、HIV⁺患者 18 名および対照:HIV⁻被験者 8 名の唾液を増やし検討を行った。その結果、唾液中の総菌数、嫌気性菌数は、HIV⁺患者において対照である HIV⁻被験者よりも有意に多いことが引き続き明らかとなった。総菌数が多くなったのは、嫌気性菌数が増えたことによる影響と考えられた。また唾液 M-CSF や CA125/MUC16 は、HIV⁺患者において対照よりも多いものの有意差はなかった。しかし、CA125/MUC16 の濃度が 160 unit/ml 以上の HIV⁺患者の歯周病発症率は、CA125/MUC16 の濃度が 160 unit/ml 未満の HIV⁺患者よりも有意に高いことが明らかとなった。また M-CSF においても同様の傾向が認められた。M-CSF の濃度が 1500 pg/ml 以下および血中 CD4 500 個/mm³以下の HIV⁺患者は、口腔 *Candida* 菌数が著しく多いことも明らかとなった。これらの結果を総合すると、唾液中の嫌気性菌数や M-CSF、CA125/MUC16 は、口腔疾患発症リスクマーカーになりうる可能性が示された。

研究目的

HIV 感染者は ART 療法後、感染症による全身症状はしだいに沈静化してくる。しかし、良好な治療経過にも関わらず、口腔局所に症状が出現するケースがしばしば見られることから、口腔の症状を早期に予測できるような指標の確立が患者の QOL を維持するために必要と考える。特に、口腔の炎症の際に見られるサイトカインや口腔病原微生物の量などがその候補として考えられ、それらの因子を測定し口腔症状との関連性を明らかにしていくことを目的とする。

研究方法

1) 研究の対象及び実施場所

研究の対象：HIV 感染者から採取した刺激性全唾液をサンプルとする。全唾液 5 ml（パラフィン

ガムを 3 分間噛み出てきた唾液を採取）、 HIV 感染者；男性 50 名（年齢 30～50 歳）、対照群：HIV 非感染者；男性 50 名（年齢 30～50 歳）。

唾液採取実施場所：

- ① 国立国際医療研究センター（協力医療機関）
- ② 国立病院機構大阪医療センター（協力医療機関）

分析実施場所：

- ① 国立感染症研究所
- ② 日本大学歯学部

2) 研究の方法及び研究期間

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「HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究」（研究代表者：白阪 琢磨）おける分担研究事業「HIV 感染者の口腔内免疫に関する研究」に基づいて添付計画書とおりに実施するもの

である。研究全体の総括は、本所 エイズ研究センター 研究分担者吉村和久が行い、唾液採取実施は、国立国際医療研究センターおよび国立病院機構大阪医療センターにて行う。解析実施は、国立感染症研究所の研究協力者泉福英信および日本大学歯学部落合邦康が行う。

実施手順：

- ① 本所の倫理承認を得た後、各医療センターの倫理委員会に本研究の承認申請を行う。
- ② 倫理承認を得たサンプリング実施場所の患者に対して研究内容の説明を担当歯科医師が行い、同意を得る。
- ③ 研究対象者に問診(性別、年齢、既往歴、常用薬剤、抗菌薬の服用経歴など)、口腔内診査、唾液採取を行う。唾液は、パラフィンガムを噛んで採取する。滅菌スワブを唾液に浸し、それを培地の入ったチューブに投入して密閉し検体とする。検体を国立感染症研究所に郵送し、唾液中微生物(総菌、総連鎖球菌、嫌気性菌、*Streptococcus mutans*、カンジダとブドウ球菌)の定量、口腔免疫指標(sIgA, IL-8, TNF α)などの唾液活性物質の測定を行う。
- ④ 唾液の一部は日本大学歯学部に郵送し、酪酸の定量を行う。
- ⑤ 以上の方法により、HIV 感染者の口腔疾患のリスク判定を第一段階とし、以降、疾患の予防方法の検討を行う。

研究期間：平成 25 年 2 月～平成 27 年 3 月 31 日

(倫理面への配慮)

本研究は、国立感染症研究所ヒトを対象とする医学研究倫理審査により承認を得て行っている(承認番号 393 番)

研究結果

1) 各施設倫理委員会の承認

平成 24 年度において、国立感染症研究所、国立国際医療研究センター、国立病院機構大阪医療センターにおいて倫理委員会の申請を行い、承認を得ることができた。

2) サンプルの採取状況

平成 25 年度

- ① 国立病院機構大阪病医療センター
HIV⁺被験者 11 名
対照：HIV⁻被験者 5 名
(30～57 歳、男性)
 - ② 国立国際医療研究センター
HIV⁺被験者 9 名
対照：HIV⁻被験者 9 名
(20～52 歳、男性)
 - ③ 国立感染症研究所
対照：HIV⁻被験者 6 名
(25～52 歳、男性)
- 合計：HIV⁺被験者 20 名
HIV⁻被験者 20 名

平成 26 年度

- ① 国立病院機構大阪病医療センター
HIV⁺被験者 14 名
対照：HIV⁻被験者 0 名
(25～55 歳、男性)
- ② 国立国際医療研究センター
HIV⁺被験者 4 名
対照：HIV⁻被験者 8 名
(26～60 歳、男性)
- ③ 国立感染症研究所
対照：HIV⁻被験者 0 名
合計：HIV⁺被験者 18 名
HIV⁻被験者 8 名

平成 24～26 年度

合計：HIV⁺被験者 38 名
HIV⁻被験者 28 名

3) 結果のまとめ

a) う蝕の原因菌数 (*S. mutans*) の定量

HIV⁺被験者：2.89 ± 7.91 × 10⁵/ml

対照者：6.95 ± 11.38 × 10⁴/ml

(有意差なし)

b) 総連鎖球菌数の定量

HIV⁺被験者：11.00 ± 17.35 × 10⁶/ml

対照者：3.73 ± 2.94 × 10⁶/ml

- (有意差なし)
- c) 総菌数の定量
 HIV⁺被験者: $1.31 \pm 2.01 \times 10^7/\text{ml}$
 対照者: $0.26 \pm 0.20 \times 10^7/\text{ml}$
 (有意差あり)
- d) 嫌気性菌数の定量
 HIV⁺被験者: $2.40 \pm 3.64 \times 10^7/\text{ml}$
 対照者: $0.57 \pm 0.38 \times 10^7/\text{ml}$
 (有意差あり)
- e) カンジダ菌数の定量
 HIV⁺被験者: $616.9 \pm 2409.9/\text{ml}$
 対照者: $4.5 \pm 14.3/\text{ml}$
 (有意差なし)
- f) CD4 とカンジダ菌との関係
 CD4 の数 $500 \text{ cells}/\text{mm}^3$ 未満の HIV⁺被験者は、
 CD4 の数 $500 \text{ cells}/\text{mm}^3$ 以上 HIV⁺被験者よりもカ
 ンジダ菌数が著しく多かった。
- g) ブドウ球菌数の定量
 HIV⁺被験者: $868.5 \pm 3226.8/\text{ml}$
 対照者: $313.9 \pm 1161.0/$ よりも多いことが明ら
 かとなった。
 (有意差なし)
- h) CD4 とブドウ球菌数との関係
 CD4 の数 $500 \text{ cells}/\text{mm}^3$ 未満の HIV⁺被験者は、
 $500 \text{ cells}/\text{mm}^3$ 以上の HIV⁺被験者ブドウ球菌数が
 多かった。
 (有意差なし)
- i) 総菌数と嫌気性菌との関係
 HIV⁺被験者と HIV⁻被験者ともに、総菌数と嫌気
 性菌との間で有意な相関関係が認められた。HIV⁺
 被験者の方 ($r = 0.710$) が HIV⁻被験者 ($r = 0.520$)
 よりも強い相関関係を示した。
- j) 嫌気性菌と歯周病との関係
 嫌気性菌が $8200000/\text{ml}$ 以上の HIV⁺被験者のグ
 ループは、 $8200000/\text{ml}$ 未満の HIV⁺被験者グループ
 よりも歯周病発症率が高いことが明らかとなった。
 (有意差なし)
- k) 免疫の指標として IL-8 の定量。
 HIV⁺被験者: $761.7 \pm 696.3 \text{ pg}/\text{ml}$
 対照者: $440.7 \pm 285.7 \text{ pg}/\text{ml}$
 (有意差なし)
- l) 免疫の指標として TNF α の定量。
- 25 名の HIV⁺被験者と 19 名の対照者を測定した結
 果、HIV⁺被験者の 3 名に有意なデータ ($87 \text{ pg}/\text{ml}$,
 $219 \text{ pg}/\text{ml}$, $1546 \text{ pg}/\text{ml}$) が認められたが、他に
 有意なデータは得られなかった。
- m) 免疫の指標として CA125/MUC16 の定量。
 HIV⁺被験者: $300.4 \pm 417.9 \text{ unit}/\text{ml}$
 対照者: $263.9 \pm 167.0 \text{ unit}/\text{ml}$
 (有意差なし)
- n) 唾液 CA125/MUC16 濃度と歯周病発症との関係
 CA125/MUC16 濃度が $160 \text{ unit}/\text{ml}$ 以上のグルー
 プ: 歯周病の発症率が 61.6% ($8/13$)
 CA125/MUC16 濃度が $160 \text{ unit}/\text{ml}$ 未満のグルー
 プ: 15.4% ($2/13$)
 (有意差あり)
- o) 免疫の指標として M-CSF の定量
 HIV⁺被験者: $1339.6 \pm 1110.0 \text{ pg}/\text{ml}$
 対照者: $1072.6 \pm 991.2 \text{ pg}/\text{ml}$
 (有意差なし)
- p) 唾液 M-CSF 濃度と歯周病発症との関係
 M-CSF 濃度が $1100 \text{ pg}/\text{ml}$ 以上のグループで歯
 周病の発症率が 53.8% ($7/13$)。M-CSF 濃度が 1100
 pg/ml 未満のグループでは 23.1% ($3/13$)。(有意
 差なし)
- q) CA125/MUC16 と M-CSF の関連性
 HIV⁺患者において、有意な相関性 ($r = 0.582$, p
 $= 0.0018$) が認められた。一方、対照では有意な相
 関性は認められなかった。
- r) M-CSF と CD4 とカンジダ菌数との関係
 M-CSF 濃度が $1500 \text{ pg}/\text{ml}$ 未満および CD4 500
 $\text{個}/\text{mm}^3$ 未満の HIV⁺被験者においてカンジダ菌数が
 著しく多いことが明らかとなった。M-CSF 濃度が
 $1500 \text{ pg}/\text{ml}$ 未満および CD4 $500 \text{ 個}/\text{mm}^3$ 以上の HIV⁺
 被験者と M-CSF 濃度が $1500 \text{ pg}/\text{ml}$ 以上の HIV⁺被
 験者は、カンジダ菌数が少なかった。(有意差なし)
- s) 免疫の指標として IL-6 の定量
 18 名の HIV⁺被験者と 19 名の対照者を測定した結
 果、HIV⁺被験者の 7 名に有意なデータ ($52.5 \text{ pg}/\text{ml}$,
 $55.0 \text{ pg}/\text{ml}$, $62.5 \text{ pg}/\text{ml}$, $77.5 \text{ pg}/\text{ml}$, $277.5 \text{ pg}/$
 ml , $455.0 \text{ pg}/\text{ml}$, $650.0 \text{ pg}/\text{ml}$) が認められた。
 対照者の 1 名に有意なデータ ($162.5 \text{ pg}/\text{ml}$) が認
 められた。
- t) その他の指標の定量

sIgA, IFN γ , α -amylase において HIV⁺被験者と HIV⁻対照者の間で有意な差は認められなかった。

考察

平成 24～平成 26 年を通した検討から総合して考察する。今回参加した HIV⁺患者は ART 療法を受けている被験者が多かった。ART で制御されている状態では、HIV 感染による口腔免疫力が低下しておらず、HIV 対照者と大きな差はない可能性がある。一方、

ART 療法を行ったとしても、免疫応答に障害がある可能性もある。よって今回明らかにされた口腔微生物や活性物質は、口腔局所の疾患に対しての応答と HIV 感染による免疫応答の障害の両方を考慮した上で検討する必要がある。

本研究で口腔疾患リスクの指標として明らかになった嫌気性菌数の量は、歯周病発症と正の相関をしており、局所の歯周病発症に影響を受けた結果である可能性が高い。これは、歯周病関連菌に嫌気性菌が多いことから考えられる。一方、他に活性物質の中で明らかにされた唾液 M-CSF、CA125/MUC16 は、HIV 感染による口腔免疫のマーカーである可能性がある。M-CSF は、HIV のマクロファージへの感染に影響を受けるサイトカインである。CA125/MUC16 は、歯周病と直接関係ない卵巣癌、膵臓癌、結核患者のマーカーである。これらのことから、2 つの因子は、HIV 感染のような全身性の影響から生じたマーカーであると考えられ、HIV 感染による口腔免疫のマーカーとして期待できる。

今回の HIV⁺患者には歯周病患者とそうでない患者が含まれていた。一方、対照者に歯周病発症者が含まれていなかった。これらの比較では、歯周病による局所の微生物感染が結果に影響してしまい HIV⁺患者と対照者との正確な比較ができない。そこで HIV⁺患者の中で、歯周病患者とそうでない健全者を比較することで歯周病と候補因子との関係を検討した。HIV⁺患者と HIV⁻対照者との比較では、口腔局所の疾患に影響されない口腔日和見感染と各マーカーとの関係について検討した。よって、今回明らかにされた嫌気性菌数、M-CSF、CA125/MUC16 は、HIV⁺患者における口腔疾患リスクのマーカーとして決定するまでに至っていない。しかし、前述のように機能的には HIV 感染に直接影響を受ける因子である可能性も

考えられるため、有力な候補因子として今後検討する必要がある。

今後の検討として、HIV⁻対照者の歯周病患者の唾液サンプルを集め、HIV⁺患者と対照者の歯周病患者と健全者を比較して口腔疾患リスク因子として有用な嫌気性菌数、M-CSF、CA125/MUC16 を含めたマーカーの検討を再度行う。

HIV⁺患者の中には、ART を行っていない患者のサンプルも数は少ないが含まれていた。この ART を行っていない患者のサンプルをさらに増やすことによって、ART 前と ART 後の比較をすることができる。ART を行う前の口腔疾患リスクマーカーを明らかにできれば、スムーズな口腔処置に移行することができ、HIV⁺患者の口腔疾患の発症を事前に抑える有効な口腔疾患予防システムを構築できる。

今後、これらの様々な条件において被験者数を増やし、口腔疾患リスクマーカーの検討を再度行う予定である。

結論

唾液中の嫌気性菌数ならびに唾液の M-CSF 濃度と CA125/MUC16 濃度は、HIV⁺患者の口腔疾患リスクを早期に知る指標となる可能性がある。

健康機器情報

該当なし

知的財産権の出願・取得情報

該当なし

研究発表

1. 原著論文による発表

吉村和久（研究分担者）

Matsushita S, Yoshimura K, Ramirez Valdez KP, Pisupati J, Jenkins J, Murakami T on behalf of the KD-1002 Study Group. Passive transfer of neutralizing monoclonal antibody KD-247 reduces plasma viral load in patients chronically infected with HIV-1. AIDS, 2015, in press.

Ramirez Valdez KP, Kuwata T, Maruta Y, Tanaka

K, Alam M, Yoshimura K, Matsushita S. Complementary and synergistic activities of anti-V3, CD4bs and CD4i antibodies derived from a single individual can cover a wide range of HIV-1 strains. *Virology*, 475: 187-203, 2015.

Kirby KA, Ong YT, Hachiya A, Laughlin TG, Chiang LA, Pan Y, Moran JL, Marchand B, Singh K, Gallazzi F, Quinn TP, Yoshimura K, Murakami T, Matsushita S, Sarafianos SG. Structural basis of clade-specific HIV-1 neutralization by humanized anti-V3 monoclonal antibody KD-247. *The FASEB Journal*, 25: 70-80, 2015.

Yoshimura K*, Harada S, Boonchawalit S, Kawanami Y, Matsushita S*. Impact of maraviroc-resistant and low-CCR5-adapted mutations induced by in vitro passage on sensitivity to anti-envelope neutralizing antibodies. *Journal of General Virology*, 95: 1816-1826, 2014. *Corresponding authors.

Otsuki H, Hishiki T, Miura T, Hashimoto C, Narumi T, Tamamura H, Yoshimura K, Matsushita S, Igarashi T. Generation of a replication-competent simian-human immunodeficiency virus, the neutralisation sensitivity of which can be enhanced in the presence of a small molecule CD4 mimic. *J Gen Virol*, 94: 2710-2716, 2013.

Hashimoto C, Narumi T, Otsuki H, Hirota Y, Arai H, Yoshimura K, Harada S, Ohashi N, Nomura W, Miura T, Igarashi T, Matsushita S, Tamamura H. A CD4 mimic as an HIV entry inhibitor: Pharmacokinetics. *Bioorg Med Chem*, 21: 7884-7889, 2013.

Kuwata T, Takaki K, Enomoto I, Yoshimura K, Matsushita S. Increased infectivity in human cells and resistance to antibody-mediated neutralization by truncation of the SIV gp41 cytoplasmic tail. *Frontiers in Microbiology/*

Virology, 4:1-7, 2013.

Narumi T, Arai H, Yoshimura K, Harada S, Hirota Y, Ohashi N, Hashimoto C, Nomura W, Matsushita S, Tamamura H. CD4 mimics as HIV entry inhibitors: lead optimization studies of the aromatic substituents. *Bioorg Med Chem*, 21:2518-2526, 2013.

Kuwata T, Takaki K, Yoshimura K, Enomoto I, Wu F, Ourmanov KI, Hirsch VM, Yokoyama M, Sato H, Matsushita S. Conformational Epitope Consisting of the V3 and V4 Loops as a Target for Potent and Broad Neutralization of Simian Immunodeficiency Viruses. *J Virol*, 87: 5424-5346, 2013.

Harada S, Yoshimura K*, Yamaguchi A, Yusa K, Matsushita S. Impact of antiretroviral pressure on selection of primary HIV-1 envelope sequences in vitro. *J Gen Virol*, 94:933-943, 2013. (*Corresponding author)

泉福英信 (研究協力者)

Nakao R, Takashiba S, Kosonoc S, Yoshida M, Watanabe H, Ohnishi M, Senpuku H. Effect of *Porphyromonas gingivalis* outer membrane vesicles on gingipain mediated detachment of cultured oral epithelial cells and immune responses. *Microbes and Infection*. in press.

Tada A, Nakamura M, Senpuku H. Factors influencing compliance with infection control practice in Japanese dentists. *The International Journal of Occupational and Environmental Medicine*, in press.

Xi Zhang and Senpuku H. Dynamic changes in the initial colonization of *Actinomyces naeslundii* and *Streptococcus gordonii* using a new animal model. *Japanese Journal Infectious Diseases*, 2013; 66: 11-16.

Yoneda S, Kawarai T, Narisawa N, Elif Bahar

Tuna, Sato N, Tsugane T, Saeki Y, Ochiai K, and Senpuku H. Effects of short-chain fatty acids on *Actinomyces naeslundii* biofilm formation. *Molecular Oral Microbiology*, 2013; 28: 354-365.

Araki M, Hoshi K, Fujiwara M, Sasaki Y, Yonezawa H, Senpuku H, Iwamoto-Kihara A, and Maeda M. Complementation of Fo c subunit of *Escherichia coli* with that of *Streptococcus mutans* and the properties of the hybrid FoF1-ATP synthase. *Journal of Bacteriology*. 2013; 195:4873-4878.

Satoh K, Narita T, Matsuki-Fukushima M, Okabayashi K, Yamazaki F, Arai T, Ito T, Senpuku H, Sugiya H. A novel animal model for dry mouth, E2f1-deficient NOD/SCID mice. *Review. Journal of Oral Biosciences*. 56: 18-22, 2014.

Nakao R, Takashiba S, Kosonoc S, Yoshida M, Watanabe H, Ohnishi M, Senpuku H. Effect of *Porphyromonas gingivalis* outer membrane vesicles on gingipain mediated detachment of cultured oral epithelial cells and immune responses. *Microbes and Infection*. 16: 6-16, 2014.

Tada A, Watanabe M, Senpuku H. Factors influencing compliance with infection control practice in Japanese dentists. *The International Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 5: 24-31, 2014.

Nakao R, Kikushima K, Higuchi H, Obana N, Nomura N, Bai Dongying, Ohnishi M, Senpuku H. A Novel Approach for Purification and Selective Capture of Membrane Vesicles of the Periodontopathic Bacterium, *Porphyromonas gingivalis*: Membrane Vesicles Bind to Magnetic Beads Coated with Epoxy Groups in a Noncovalent, Species-Specific Manner, *PLoS ONE*, 9: e95137,

2014.

Tada A, Watanabe M, Senpuku H. Factors affecting changes in compliance with infection control practice by dentists in Japan. *American Journal of Infection Control*, 43: 95-97, 2015.

Arai T, Ochiai K, Senpuku H. *Actinomyces naeslundii* GroEL-dependent initial attachment and biofilm formation in a flow cell system. *Journal of Microbiological Methods*, 109:160-166, 2015.

Dongying Bai Nakao R, Ito A, Uematsu H, Senpuku H. Immunoreactive antigens recognized in serum samples from mice intranasally immunized with *Porphyromonas gingivalis* outer membrane vesicles. *FEMS Pathogens and Diseases*. in press.

Ohsumi Y, Takenaka S, Wakamatsu R, Sakaue Y, Narisawa N, Senpuku H, Ohshima H, Terao Y, Okiji T. Residual structure of *Streptococcus mutans* biofilm following complete disinfection favors secondary bacterial adhesion and biofilm re-development. *PLoS ONE*, in press.

Arai T, Kinoshita Y, and Senpuku H. Persistent colonization of *Candida albicans* yeast on the tongue in NOD/SCID. *e2f1*^{-/-} mice. *Journal of Infection and Chemotherapy*, in press,

2. 学会発表

泉福英信, 富永 燦, 丸岡 豊: HIV感染者における口腔疾患発症予測因子の検討。第63回日本口腔衛生学会・総会, 熊本, 2014年5月

泉福英信, 有家 巧, 富永 燦, 吉村和久: HIV感染者唾液を用いた口腔疾患発症予測因子の検討。第28回日本エイズ学会学術集会・総会, 大阪, 2014年12月

8

HIV陽性者の心理学的問題の現状と課題に関する研究

研究分担者：仲倉 高広（国立大阪医療センター 臨床心理室）

研究協力者：青木理恵子（特定非営利活動法人 CHARM）

伊賀 陽子（兵庫医科大学病院 医療社会福祉部/地域医療・総合相談センター）

池田 和子（国立国際医療センター戸山病院 エイズ治療・研究開発センター）

今井由三代（北陸HIV 人権情報センター、聞善寺）

上平 朝子（国立大阪医療センター 感染症内科）

梅本 愛子（大阪府立精神医療センター 精神科）

榎本てる子（関西学院大学 神学部）

岡本 学（国立大阪医療センター 医療相談室）

鍛冶まどか（国立大阪医療センター 臨床心理室 エイズ予防財団リサーチ・レジデント）

北 志保里（石川県立中央病院 HIV 事務室）

喜花 伸子（広島大学病院 エイズ医療対策室）

小西加保留（関西学院大学 社会学部）

古谷野淳子（新潟大学医歯学総合病院 感染管理部）

Gary Grossman（カリフォルニア大学サンフランシスコ校 精神医学部）

阪木 淳子（国立九州医療センター AIDS/HIV 総合治療センター）

坂野亜由美（国立名古屋医療センター エイズ治療開発センター）

下司 有加（国立大阪医療センター 看護部）

塚本 琢也（国立仙台医療センター 感染症内科）

辻 麻理子（国立九州医療センター AIDS/HIV 総合治療センター）

富成伸次郎（京都大学 社会健康医学系専攻 健康情報学分野）

中道 基夫（関西学院大学 神学部）

西田 恭治（国立大阪医療センター 感染症内科）

早津 正博（新潟大学医歯学総合病院 感染管理部）

松岡亜由子（国立名古屋医療センター エイズ治療開発センター）

松岡 千代（仏教大学 看護学部）

宮本 哲雄（国立大阪医療センター 臨床心理室 エイズ予防財団リサーチ・レジデント）

安尾 利彦（国立大阪医療センター 臨床心理室）

山中 京子（大阪府立大学 人間社会学部）

吉野 宗宏（国立大阪医療センター 薬剤科）

研究要旨

	研究	展開			
		HIV 陽性者	心理職	医療者	社会
神経心理学的問題	研究 1-1：出現状況の把握	実態	検査法と 対処法	スクリーニング検 査ツールの開発	
	研究 1-2：IADL との関連	実態	対処法		連携
性格心理学的問題	研究 1-3：問題状況把握	実態	心理学的概念		
	研究 1-4：関係性	実態	化と心理学的		

	研究 1—5：ナルシシズム	実態	ケア		
社会心理学的問題	研究 2：チーム		研修	評価と研修	
宗教心理学的問題	研究 3—1：世界エイズデー・メモリ アル・サービス	参与観察とセルフケア			啓発
	研究 3—2：複数の困難をもつ事例	協力	連携	養成？	

研究目的として、心理学的問題を併せ持つ HIV 陽性者への心理学的援助とチーム医療の充実を図ることとした。研究領域は、HIV 陽性者のもつ心理学的問題を、神経心理学的、性格心理学的、社会心理学的、宗教心理学的問題に分けた。

神経心理学的問題領域では、2013 年度は、HIV/AIDS 治療で実施できる簡便な神経心理学的問題のスクリーニング検査を作成するため、HIV 陽性者 150 名とコントロール群 56 名に種々の神経心理学的検査を実施し、IHDS（国際版 HIV デメンチアスケール）との関連を調べた結果、暫定的に、IHDS に加え、Serial7 と類似問題、注意、視覚再認が追加で行うことが示唆された。2014 年度は、IHDS で判定される神経心理学的問題を、気分の状態変化や、抗うつ剤使用、抑うつ気分の持続、意欲の低下の持続、心配や不安の持続、恐怖や不安発作の経験、心拍亢進などの経験、トラウマや心的外傷の目撃、動転するような出来事の影響の有無など観察できる項目によっては判断できないと考えられた。精神運動の緩慢さや、運動速度の緩慢などの観察に加え、さまざまな神経心理学的検査を行うことが肝要であろう。自覚的 NPI と神経心理学的検査の関連を調べた結果、関連がみられず、抑うつ状態との関連が示唆された。

性格心理学的領域では、自傷や物質使用、葛藤状況への耐性などを HIV 陽性者 600 名、抗体検査を受けたことのないヘテロ男性 450 名を対象に質問紙調査を行った結果、2013 年度は、物質使用に関しては、ラッシュ、覚せい剤、脱法リキッドなどが受診後も一定の割合で使用を続けていた。自傷を過去にしている人があるが、1 年以内の自傷はなかった。自殺念慮の可能性 15%、自殺企図の可能性 5%、自殺企図の可能性 8%の存在が考えられた。また、気分や衝動統制に関しては、空虚感 8%、気分変化 7%、衝動抑制が困難 1%と感じる人の存在が考えられた。2014 年度では、HIV 陽性者の方が統制群に比べ、どちらか一方的な態度や行動特性を示し、柔軟な対応が難しく、否定的な自己の側面に対し、柔軟な自己理解にはならず、決めつける態度をとる傾向があると考えられた。物質使用に関して、患者群では、ラッシュが一番使用しており、過去 1 年以内に使用したことのある者のうち半数近くが過去 1 か月以内に使用していた。覚せい剤やリキッド、パウダー、ハーブなども受診中であろう期間にも使用する者がいた。さらに、物質使用者は、未使用者に比べ、自傷、感情統制のつかなさが高く、HIV 感染症の治療に加え、精神医学的治療や心理学的援助、社会的支援が必要であろうと考えられた。

関係性に関する研究では、HIV 陽性者は、人間同士が理解・共感できないと感じる傾向や、自分自身の内面や感情が自覚されにくい傾向がみられた。一方、投映描画法からは、自他の境界の曖昧さや距離に対する敏感さ、情緒の豊かさといった傾向が見られた。これらのことから、HIV 陽性者は、意識的には他者から理解してもらえないという孤独感を抱いているが、他者との間にはっきりとした境界を持たず、人間関係に影響されやすかったり、距離を置くことが難しい状態にあるのではないかと思われ、豊かな情緒を持ちながらも、それが意識化されにくく、未分化な情動を抱えている可能性が考えられた。

ナルシシズムに関する研究では、恥感情、自己愛的脆弱性が HIV 陽性者のメンタルヘルスの不調や、対人関係上の問題と密接に関連していることが示唆された。

社会心理学的領域では、チーム医療の評価票に関して、デルファイ法を採用し、31 項目抽出され、判別能力のあるとされる 18 項目を併せ、38 項目がチーム医療を評価する項目となった。今後、38 項目の信頼性や妥当性の検討を行いつつ、評価票を使用し、より良いチーム医療に活かす方法を検討することが課題として残った。また、2013 年度には、臨床心理士や、医療従事者等対象の研修・啓発に関して、セクシュアル・マイノリティの心理療法の有識者を招へいし、事例検討や講演会を 4 会場にて実施した。その結果、精神分析的理解という入り

口ではあったが、多くの参加者が、心理的に苦悩しているゲイ男性に対し、共感的で、非審判的な態度や理解がゲイ男性の自尊心の回復や性行動の回復に影響を与えるのだという理解を得た研修会となった。2014 年度には、臨床心理士対象に、セクシュアル・マイノリティであり、HIV 陽性、かつアディクションの多重な問題を抱えるクライアントの心理療法について、講演会と事例検討を日本臨床心理士会後援のもと企画した。2012 年度に臨床心理士へのガイダンスに資するための資料作成に際し、HIV/AIDS 領域で活動している臨床心理士を対象に必要とされる情報や知識について調査を行った。心理臨床の基本と医療での基本、HIV/AIDS 領域での基本を整理し、ポイントを絞った資料作成が必要であると考えられた。また、チーム医療の問題領域別のマニュアルを作成するため、有識者の会議を開催し、4つの仮想事例を用い、チームのかかわりの思考過程にそったワークブックを作成した。

宗教心理学的領域では、実存的問題として、がんを併発する HIV 陽性者へのインタビュー調査を計画した。しかし、医学的、身体的シビアな状況のため、援助を優先することが多くなってしまい、インタビューよりも心理的ケアを優先することになった。よって、2014 年度に物質乱用のある HIV 陽性者を対象に変更した。また、個別のインタビューではなく、少人数の集団討議法を採用することとした。HIV 陽性であり、ゲイであり、覚せい剤使用経験者である多重な問題を抱えるクライアントの支援の在り方を探ることを目的とし、当事者との会議を行い、エイズ学会にてワークショップを開催し、多重な問題を持つ HIV 陽性者を援助するグループ・ディスカッションの研修を行った。実践的介入として、エイズ学会にて毎回、世界エイズデー・メモリアル・サービスを開催し、2014 年度には、クワイエット・ルームを、学生ボランティアを加え、行った。毎回、会場の座席数以上の参加者が集まった。2015 年度から開催地の有志が行う形式に移行しつつあり、理解者が増えてきていると思われる。

全体として、介入のための実態の把握は行えていることは評価できるが、その後の介入に関する研究は到達していない。しかし、簡便な神経心理学的検査項目の選定は、定まった検査がないなか意義がある。タブレット化が行われると更にさまざまな医療機関での利用が可能になるため、意義のある研究と考える。

研究目的

HIV 感染症は、医学的問題に加え、さまざまな心理・社会的問題をも医療の視野に含め支援していくことが望まれる。

本研究は、HIV 陽性者の心理的問題の発生状況の把握、心理学的アセスメントや心理療法などの心理学的ケアの充実、および臨床心理士の育成と多職種の連携促進を図る研修の開発を目指し、心理学的問題をもつ HIV 陽性者への支援の充実に努めることを目的とする。

HIV 陽性者の心理学的諸問題を把握し、その対応の充実に図り、HIV/AIDS 医療に従事する臨床心理士やカウンセラーの育成を行うとともに、チーム医療の現状を把握し、その評価法を開発し、チームでの対応モデルや多職種の連携促進を図ることを目指す。

ここでいう心理学的とは、神経心理学的側面、性格心理学的側面、社会心理学的側面、および宗教心理学的側面を指す。

また、問題とは、定期的受診や抗 HIV 薬の服用な

どの保健行動の維持や増進を難しくし、医療スタッフの対応や支援が難しいと考えられる、心理(学)的問題を抱える HIV 陽性者の事例とした。具体的には、物質関連障害、自傷や自殺、人格障害、Deliberate Self-Harm (以下、DSH)、神経心理学的障害、発達障害、実存的問題(スピリチュアルな問題)を取り上げた。

研究1: 心理学的問題の発生状況を把握する

研究1-1: HIV陽性者における神経心理学的障害の出現頻度の調査

背景

5 か月間に通院していたHIV陽性者で調査協力を得た177名のうち19名(10.7%)が、Japanese Version of the HIV Dementia Scale (以下、JHDS)で神経心理学的障害ありと判定されていた(仲倉ら、2006)。米国では、R. K. Heatonら(2010年)の調査で、52%の神経心理学的障害があり、物質関連障害など混合する問題があるグループでは83%と発生する割合が高いこ

とが報告されている。

しかし、神経心理学的障害のスクリーニング検査として臨床で広く使用されているMini-Mental State Examination (以下、MMSE) を用いて、HIV陽性者の神経心理学的障害を適切に把握することは難しい(仲倉ら、2010)。

さまざまな神経心理学的検査法を用い、日本のHIV陽性者における神経心理学的障害の状態を把握する必要があるが、HIV陽性者に見られる神経心理学的障害は、皮質性認知症を主に査定するMMSEよりも皮質下性認知症を考慮した神経心理学的検査が望ましい。しかし、日本では現在のところ、HIV陽性者の神経心理学的障害の判定を行える妥当性が検証された神経心理学的検査は存在しない。

さらに神経心理学的問題は精神保健上の問題とも関連すると考えられるが、HIV感染者における神経心理学的問題と精神保健上の問題との関係を調査したものはない。神経心理学的問題に影響を与えるであろう、精神状態やアルコールの多量飲酒、物質乱用などとの関連を検討する必要がある。

目的

よって、実態に即した神経心理学的検査法を選出し、一般内科医や看護師が実施できる簡便で迅速に判定できるスクリーニング機能を重視した検査法の開発を目指す。まずは、HIV陽性者における神経心理学的障害の出現頻度の把握を行い、スクリーニング検査開発を目指す。また、IHDS陽性群と精神保健上の問題や物質関連障害との関連を検討する。

方法

調査協力者の選択基準

1. HIV陽性者は調査協力施設の初診のHIV陽性者とする。
2. 初診から約3~4ヵ月以内で、身体的、心理的状況への配慮を行い、治療が一定落ち着いた頃に説明と同意を得ることを行う。
3. 年齢、性別の制限は設けない。
4. 基本的に初診患者全員を対象とする。

目標事例数

1. 約300名のデータ収集をもって調査終了のめどと

する。よって、大阪医療センター150名、各ブロック50名を、及び対照群を100名を目標とした。

除外基準

1. 同意が得られなかった者。
2. 明らかにHIV感染症に関連のない神経学的、神経心理学的障害がある者(片麻痺、球麻痺、失語、失行、半側空間無視など)
3. 明らかにHIV感染症に関連のない精神医学的障害(幻覚妄想状態)がある者。

対照群

非HIV陽性者の20~50歳代男性。質問紙にて異性愛に回答し、HIV抗体検査の未受検者を対照群とする。

作業仮説

HIV陽性者は、非HIV陽性者に比べ、神経心理学的障害の発生が多い。具体的には下記のとおりである。

1. HIV陽性者群は、非HIV陽性者群に比べ、FAB、数唱、TMT、符号、IHDSにおいて機能低下の発生率が多い。
2. MMSE、CES-D、アパシースケールにおいて差がない。
3. RBMTにおいて差がない。しかし、注意障害の影響があるかも知れない。

HIV陽性者の神経心理学的問題のスクリーニング検査項目選出について。

4. HIV陽性者のMMSE、FAB、IHDSのほか、2つの検査項目を選び、2項目とも一定の得点以下の場合を障害ありとし、注意、精神運動速度、記銘再生、視覚再認とIHDSとの関連をみた。
5. IHDSの9点以下(IHDS低群)と9点より大きい群(IHDS高群)に分け、下記の項目を比較し、IHDSの神経心理学的問題の領域とIHDSの関連があるものはIHDS低群と高群では差がなく、関連の低い領域は差がある。

基準

- ① MMSE (Mini-Mental State Examination) : 一般的な神経心理学的検査; 25点以下の場合を障害ありとした。
- ② FAB (Frontal Assessment Battery at bedside) :

- 前頭葉機能検査；11点以下を障害ありとした。
- ③ RBMT (The Rivermead Behavioral Memory Test) (絵カードと物語)：即時再生と遅延再生(呼名、記銘、再生)、該当年齢の平均の標準偏差以下を障害ありとした。
- ④ 数唱 (Digit Span：Wechsler Adult Intelligence Scale IIIより)：注意；WAIS-IIIの評価点を算出した。
- ⑤ TMT-A (Trail Making Test 日本語版-A) 仮名ひろいテスト：精神運動速度；該当する年齢よりパーセントイルを算出した。
- ⑥ 符号 (Digit Symbol：Wechsler Adult Intelligence Scale IIIより)：精神運動速度；WAIS-IIIの評価点を算出した。
- ⑦ IHDS (The International HIV Dementia Scale)；10点以下を障害ありとした。
抑うつ状態(主にうつ病)による精神運動速度の低下や注意障害等との鑑別のため、下記検査を行った。
- ⑧ アパシースケール (Apathy scale)：意欲；16点以上を障害ありとした。
- ⑨ CES-D (the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale)：抑うつ状態；16点以上を障害ありとした。
- ⑩ The Substance Abuse and Mental Illness Symptoms Screener (以下、SAMISS)を用い、精神保健上の問題あり(以下、MI)をSAMISSの間1～3までの合計5点以上、もしくは、間4もしくは間5が3点以上、間6もしくは間7が、1点以上を回答したものとした。
- ⑪ 質関連障害の問題あり(以下、SA)をSAMISSの間8～16までのいずれかで「はい」と回答したものとした。

検定方法

2つの群の比較にはMann-Whitney の U 検定を用い、相関関係の検定はSpearmanの順位相関係数を用いた(SPSSver19.0)。

調査期間

2011年1月～2013年3月末の初診患者。
調査の手続き・手順

1. 協力機関への説明(2010/10/2実施済み)。
2. 大阪医療センターの臨床研究承認審査(自主研究審査委員会)申請(2010/10/6、許可、1051)。
3. 実施協力機関への調査用紙、用具の配布(適宜)。
4. 各調査協力医療機関による倫理委員会承認後、実施。

(倫理的配慮)

1. 対象患者への本調査の説明は、文書を用い説明を協力施設や状況に応じ、医師、看護師、臨床心理士等(以下、医師等)により行った。
2. 個人情報保護を徹底するため、施設整理番号(ID)の下3桁を記入するなどコード化を図った。
3. 調査票は患者の自記式、神経心理学的検査は実施法の説明を受けた臨床心理士等により行った。実施方法や教示について手順書を作成し、統制を図った。
4. 神経心理学的検査の結果は、研究協力者(患者・被験者)へのフィードバックを実施に組み込んだ。
5. 患者の神経心理学検査の結果は、診療録に記載し、診療に活用した。

結果

各医療機関での実施数は、北海道大学病院は、倫理委員会承認後、1名に実施した。仙台医療センターは、当該施設の倫理委員会承認後、調査開始した。2012年4月～同年12月末までの初診患者3名のうち、1名に実施した。新潟大学病院は、当該施設の倫理委員会承認後、調査開始した。2012年4月～同年12月末までの初診患者2名のうち、1名に説明後、1名に実施した。名古屋医療センターは、当該施設の倫理委員会承認後、2012年1月～同年12月末までの初診患者117名のうち、21名に説明後、19名に実施した。

広島大学病院は、倫理委員会が2012年2月29日に承認を受け、承認後～2012年4月までの受診患者18名のうち、4名に説明を行い、実施者は0名であった。石川県立中央病院は、倫理委員会承認後、1名実施した。九州医療センターは、2013年1月末に倫理委員会承認後、3名に実施した。国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センターは、心理職のマンパワー、実施場所の問題により、実施できなかった。

研究協力者(被験者)は150名で、平均37.0歳、教育14.3年、対照群は56名、平均30.6歳、教育16.8年で

あった。

年齢、教育年数とも、対照群とは均質とは言えなかった。

HIV陽性者の各神経心理学的検査による異常ありは、MMSE：25名、FAB：6名、IHDS：41名、注意：8名、記銘再生：19名、視覚再認：9名、精神運動速度：22名であった。

IHDS低群と高群に差がみらなかった項目は、Serial7 (MMSE)、類似、葛藤指示 (FAB) であった。なお、IHDS低群はIHDS高群に比べ、年齢が高く、教育年数が少なく、過去最低のCD4が低かった (表1参照)。

表1 属性

	IHDS 陽性	IHDS 陰性	p 値
年齢 (歳)	43.83	34.43	<0.001
教育年数中卒後年数間)	4.43	5.67	0.002
直近の CD4 値	204.15	1311.95	0.096
直近の VL	328523.8	122587.5	0.653
過去最低の CD4	130.28	215.66	0.011
過去最高の VL	608134.8	316785.7	0.987

IHDSとの相関係数が .3以下のものは、絵カード (視覚的再認) と、物語即時再生、数唱であった (表2参照)。

IHDS高群とIHDS低群には、MIもSAも差がなかった。

考察

神経心理学的問題のスクリーニング検査項目として、Serial7、類似、葛藤指示、注意、視覚再認が考

えられる。

また、HANDのみならず、MMSEなどの認知症を予見させる検査結果も含まれているため、HIV陽性者のなかには、さまざまな神経心理学的問題が一定数存在すると考えられる。

さらにIHDSは、年齢や教育年数、過去最低のCD4値との関係も考えられるため、IHDSの標準化は、年齢や教育歴との調整を行う必要が考えられる。さらに、IHDSでは、過去最低のCD4値が低いものがIHDSによる判定に影響している。神経心理学的問題と過去最低のCD4値との関連をさらに検討していく必要がある。

IHDSと抑うつ気分、意欲などとの関連はなかった。

よって、神経心理学的問題のスクリーニング検査は、HANDのみに焦点づけられたものではなく、広く神経心理学的障害に関して判定でき、日常診療で短時間に、臨床心理士でもなくても行いえるものの作成が必要であろう。

研究1-2： HIV陽性者の神経心理学的障害と、IADLとの関連に関する研究

背景

HIV陽性者の神経心理学的問題が日常生活関連動作 (IADL：Instrumental Activities of Daily Living やADL：Activities of Daily Living) にどのように影響しているのか、日本のデータはいまだ存在しない。

目的

神経心理学的障害があるHIV陽性者のIADL (Instrumental Activities of Daily Living) の実態を把握し、NPIを抱えながら生きるHIV陽性者への心

表2 神経心理学的検査間の相関関係

	mmse	fab	絵粗点		物語即時		物語遅延		数唱評価		TMT タイム		符号個数		符号評価			
Ihds	.299	.001	.398	.000	.192	.031	.237	.001	.319	.000	.172	.054	-.441	.000	.510	.000	.421	.000
Mmse	-	.338	.000	.128	.152	.321	.000	.381	.000	.426	.000	-.360	.000	.504	.000	.401	.000	
Fab		-	.176	.048	.260	.003	.311	.000	.307	.000	-.507	.000	.512	.000	.439	.000		
絵粗点			-	.212	.017	.163	.067	.117	.189	-.124	.164	.069	.444	.118	.189			
物語即時				-	.852	.000	.137	.124	-.221	.012	.315	.000	.290	.001				
物語遅延					-	.135	.129	-.327	.000	.403	.000	.337	.000					
数唱評価						-	-.332	.000	.360	.000	.359	.000						
TMT タイム							-	-.619	.000	-.542	.000							
符号個数								-	.918	.000								

理療法・心理学的援助を検討することを目的とする。

そのため、心理職を対象に、HIV/AIDS医療における神経心理学およびその障害の基礎と、HIV陽性者の神経心理学的検査の事例検討会を通し、各ブロック内の臨床心理士がHIV陽性者への神経心理学的アセスメント能力の向上を図り、神経心理学的障害を併せ持つHIV陽性者への支援に資することを目的とした。

さらに、HIV陽性者の自覚している神経心理学的問題（以下、自覚的NPI）と、実際の神経心理学的検査や精神保健上の問題との関連を調べ、神経心理学的問題を訴えるHIV陽性者に対する心理学的アセスメントの知見を得ることを目的とした。

方法

1. 事例検討会

精神科医であり、神経心理学的研究者でもある村井俊哉氏を講師として招き、基礎講義の後、HIV陽性者の神経心理学的検査結果を用い、検査項目の反応について討論、解説を2012年度と2013年度に各1回ずつ行った。HIV/AIDS医療で従事する臨床心理士を対象に、HIV陽性者の神経心理学的検査について学ぶ機会とし、基礎知識と、臨床所見の考え方の共有を図った。

2. 自覚的NPIと神経心理学的検査やMI、SAとの関連

自覚的NPIと実際の神経心理学的検査や精神保健上の問題との関連に関しては、研究1-1のデータを使用した。

3. 操作的定義

「物忘れが増えた」、「注意力・集中力が低下した」、「動作がゆっくりになった」のどれかに「はい」と回答したものを、自覚的NPIとした。

自覚的NPIの有無とMMSE、FAB、語の流暢性（動物の数と、か行の数）、順唱桁数、逆唱桁数、数唱の評価点（Wechsler Adult Intelligence Scale IIIを使用）、視覚的再認（The Rivermead Behavioral Memory Testの絵カード）と、物語の即時再生と遅延再生（The Rivermead Behavioral Memory Testの物語A）、TMT-A、および符号（Wechsler Adult Intelligence Scale IIIを使用）の相関係数を求めた。

精神保健上の問題のありとして、CES-Dの16点以上、Apathy-testの16点以上とした。

結果

1. 事例検討会

2012年度は13名の参加、2013年度は23名の参加であった。HIV陽性者の神経心理学的検査に関する事例検討会の継続を望むなどの感想が寄せられた。

今後、各ブロックなどの各地域で臨床心理士の神経心理学的検査の実施、所見の技術向上のために研修を実施することが望まれる。

また、講義や事例検討会で講師より、1、検査での異常がみられた場合、その上限と下限の検査でどの程度の異常かを判定すること、2、その検査項目には複数の神経心理学的側面の候補があり、原因を探究すること、3、その原因によって、日常生活の支援に資することができる可能性があること、4、神経心理学的検査でとらえることが難しい側面もあること、5、不正解となった項目の解釈を一つひとつ考えていくことが大事であること、6、神経心理学的検査には時間がかかるが、必要な検査は行うべきであることが話された。

2. 自覚的NPIと神経心理学的検査やMI、SAとの関連

対象は、平均年齢が37.0（±11.06、19～75歳）、中学卒業後の教育年数は、平均5.3年（±2.53、0～12年）であった。

自覚的NPIや、物忘れ、行動上の変化などの回答は表3の通りであった。

表3 自覚的NPIなどの出現数と、教育・年齢との相関

	あり	%	中卒後教育年	年齢
自覚的NPI	70	46.7	.176	-.166
物忘れ	42	28.0	.092	-.041
注意力低下	49	32.7	.091	-.042
動作緩慢	30	20.0	.083	-.197
行動上の変化	47	31.3	-.014	.105
生活上の変化	96	74.0	-.02	.019
その他の変化	60	40.0	-.096	.072

また、自覚的NPIやその他の回答と、回答者の年齢や教育年数との関連はみられなかった。

自覚的NPIなどと各種神経心理学的検査との相関はみられなかった（表4参照）。

表4 自覚的NPIと神経心理学的検査(相関係数)

	自覚的	物忘れ	注意力	同さ	行動上	生活上	その他
ihsds	.102	.013	-.101	.148	.026	-.045	.055
mmse	.037	.092	-.026	.087	-.03	-.101	-.014
Fab	.124	.12	.076	.136	-.074	-.084	-.092
動物数	.129	.112	-.034	.079	.127	-.078	-.041
か行数	.03	-.032	.017	.138	.013	-.065	-.036
順唱桁	.072	.077	.06	.106	-.043	.085	-.05
逆唱桁	.133	.129	.061	.149	-.009	.008	-.06
数唱評価	.092	.177	.109	.099	-.07	.02	-.039
絵粗点	-.142	-.01	-.004	-.048	.039	.097	-.162
物語即時	.021	-.022	-.055	.088	.08	.005	-.088
物語遅延	-.005	-.039	-.078	.125	.103	-.038	-.058
TMT	-.062	-.078	-.052	-.079	.033	.019	.13
符号評価	.103	.086	-.033	.149	.005	-.14	-.095

自覚的NPIは、抑うつ状態との関連がみられ(p<.0001)、意欲と関連はみられなかった(表5参照)。

表5 自覚的NPIと抑うつ、意欲との関連(Spearman相関係数)

	cesd	apathy
自覚的NPIの有無	-.486	-.286
物忘れ	-.311	-.13
注意力低下	-.463	-.221
動作緩慢	-.022	.083
行動上の変化	.326	-.068
生活上の変化	-.128	.069
その他の変化	-.022	.083

生活上の変化を自覚しているものは、抑うつ状態との関連がみられた。自覚的NPIと生活上の変化の自覚とは負の相関関係(p<.0001)にあった。

考察

神経心理学的アセスメント方法に加え、心理学的援助の在り方を今後も検討していく必要がある。

また、神経心理学的問題は、受診行動や保健行動に関連するため、多職種や地域資源との連携で対応することが必要となってくる。そのチームや地域資源のなかでどのようなケアが必要なのか、検討することも課題である。

本調査でもvan Groorp(1991)と同じく神経心理学的問題は、HIV陽性者本人に自覚されにくいと考えられ

る。

自覚的なNPIは、神経心理学的検査とは関連がみられず、抑うつ状態との関連が示唆された。さらに、自覚的なNPIは生活上の変化と負の相関関係にあった。自ら察知している物忘れや注意・集中力の低下、行動の緩慢さは、神経心理学的問題よりも、抑うつ状態との関連があると考えられる。

神経心理学的検査とCES-Dとの関連がみられなかったことから、自発的な物忘れや注意・集中力の低下、行動の緩慢さは、神経心理学的問題の訴えとしてだけでなく、抑うつ状態などの精神医学的問題や心理学的問題として理解し、マネジメントする必要があるだろう。

研究1-3:HIV陽性者の心理学的問題の状況把握の調査背景

標準的な治療の提供のみでは対応しきれない、心理学的問題を抱えているHIV陽性者は少なからず存在する。その心理学的問題の状況を把握し、対応策を講じる必要がある。

Welch(2001)によると、英語論文のレビューで、一般集団における自傷行動の12ヶ月間の発生は、0.7から5.9%で、生涯発生率は0.003-1.1%である。カナダの研究(Nixonら、2008)では、若者の14-21歳の17%に自傷行動があると報告されている。

HIV陽性者と自傷の関連では、Galaら(1992)が、213名の無症候期のHIV陽性者のうち、8名が告知後6か月以内にDSHを行い、4名が半年-3年以内にDSHを行っていた。また、過去に精神科受診歴がある者はDSHのリスクは7.7倍、過去にDSHの経験がある者は5倍、精神科受診歴やDSH未経験者に比べ高かった。

HIV陽性者と自殺との関連では、Catalanら(2011)が、332の論文中の66の論文を選びレビューし分析した結果(75%欧米の研究)、HIV陽性者の検視(解剖)のうち、9.4%が自殺していた。また、自殺既遂者は2.4%、DSHは20%、自殺念慮は26.9%、薬物使用による副作用として自殺念慮は6.5%、自殺企図は22.2%、自暴自棄、自傷は19.7%、自殺を訴えている者は23.1%であった。

Kinyandaら(2012)は、ウガンダでHIV陽性者の自殺の発生率、およびHIV感染症と自殺の関連を調査している。そこでは、自殺のリスクの中等度の有病率は7.8%で、生涯自殺未遂は3.9%であった。単変量解析で