

分担研究名：

中国四国ブロックにおける

HIV 診療体制に関する研究

分担研究者：高田 昇

広島大学医学部附属病院輸血部

* 巻末資料編 *

- [6] 発表論文
- [7] 口頭発表
- [8] 講演会
- [9] 研修会
- [10] 関連会議

<もくじ>

[1] 包括的ケアの提供

- 1-1. ブロック拠点病院3病院合同の月例ミーティング、
- 1-2. 広大病院の外来カンファレンス
- 1-3. 広島大学歯学部附属病院における歯科診療の実態

[2] セカンド・オピニオン提供

- 2-1. 紹介患者の診療
- 2-2. 治療相談
- 2-3. 拠点病院の事例検討会

[3] 教育・研修提供

- 3-1. 各種の研修会・講習会
- 3-2. 拠点病院薬剤師の研修
- 3-3. 財団カウンセリング事業への講師派遣

[4] 情報提供

- 4-1. インターネット
- 4-2. 印刷物
- 4-2-1. エイズ UpDate ジャパン(全国版、中四国ブロック版)
- 4-2-2. よくわかるエイズ関連用語集(Ver.3)
- 4-2-3. おくすり情報
- 4-2-4. 抗 HIV 薬の相互作用一覧表

[5] 臨床と基礎的研究

- 5-1. HIV プロウイルス、mRNA の検討から得られたこと
- 5-2. プロテアーゼ阻害剤の血中濃度からわかったこと
- 5-3. HAART 時代の治療成績から得られたこと
- 5-4. 抗 HIV 薬耐性検査からわかったこと

[1] 包括的ケアの提供

1-1. ブロック拠点病院3病院合同の月例ミーティング

これらの項目については、巻末の<資料>を参照

1-2. 広大病院の外来カンファレンス

【研究協力者】 豊田佳枝(広島大学医学部附属病院エイズ医療対策室)、西村 裕(同)、喜花伸子(同)、藤井輝久(同 輸血部)、畝井和彦(同 小児科)、畝井浩子(同 薬剤部)、藤田啓子(同)、中村真紀子(同)

【研究要旨】 例えば薬剤師は On Call で服薬カウンセリングのために外来に出向いている。このように HIV 感染症のケアでは、外来・入院にかかわらず多職種の専門家が患者に関わる。このため患者の問題や情報を共有するには事例検討が欠かせない。本院では看護婦が司会をつとめ毎週火曜日午後1時間だけ、医師、看護婦、薬剤師、カウンセラーが集まり、事例検討会を続けている。

1-2-1. 研究の背景

HIV 感染症患者の外来ケアの目的は、患者が疾患を持ちながら自己管理をして、できるだけ QOL の高い生活が送れるように援助していくことである。このため患者を身体的側面だけでなく、心理的、精神的、経済的、社会的側面を総合的に判断する必要があり、多職種の専門家の連携が重要である。外来での看護職はサポートチームのコー

ディネイターの役割を果たす。

1-2-2. 目的

本院における外来カンファレンスの概要を示すこと。

1-2-3. 方法

開始時期は2000年6月。広島大学医学部附属病院原医研内科の外来診察室あるいはカンファレンス室に、週1回午後の1時間だけ集合する。検討症例は事前に通知され、少なくともHIV感染症患者に直接関わる医師、薬剤師、カウンセラー、看護婦が集まって検討している。会議の記録は参加者限定のメーリングリストを作成して、欠席者も周知される。事例検討記録を集計し、参加スタッフの意見を集約した。またこのミーティングの特徴や問題点を検討した。

1-2-4. 結果

2001年1月現在、当院血液内科のHIV外来受診者数は31名であった。内訳は血友病17名、同性間性行為接触による感染男性6名、異性間性行為接触による感染男性4名、女性3名、感染経路不明の男性1名である。

メーリングリストの記事149件の中では、患者についての情報提供を中心とし、次のミーティングの検討事項や予定の周知が多かった。

検討症例は延べ36例で、血友病10名、同性間性的接触による感染男性9名、異性間性的接触の男性3名、同女性2名であった。検討内容では「治療・病状について」が57%を占め、心理カウンセリングとの連携についてが多かった。カウンセラーはカウンセリングの内容を開示することは当然しないが、患者の気持ちの代弁や、患者への接し方をアドバイスで、医療従事者が気づかない面の指摘があった。

ミーティングに関するスタッフの意見では、情報の共有を元にケアを提供することができる利点をあげるものが多かった。しかし、検討結果が患者にどう還元されているか評価することは難しい。この他、今後はソーシャルワーカーや栄養士の関与を希望する声もあった。

1-2-5. 考察

それぞれの専門家が患者のケアにあたり、専門家同士が連絡を取りあうことは当然と思われるが、多忙な日本の診療現場で、実際には外来診療レベルで実現することは難しい。しかし検討課題を絞り開催時間を限定し記録を残し、欠席者もメーリングリストを通じて周知することは有効と思われる。またナースのコーディネーション機能を活用することが、チームの維持にとって重要と思われる。

1-2-6. 結論

チーム医療の発展と維持にとって情報の交換と共有が大切である。

1-3. 広島大学歯学部附属病院における歯科診療の実態

【研究協力者】 吉野 宏(広島大学歯学部附属病院第二総合診療室)、栗原英見(同)

【研究要旨】 広島大学歯学部附属病院は広島県のエイズ受療協力病院として公表されている。エイズのブロック拠点病院である広島大学医学部附属病院と連携して、HIV感染者/AIDS患者の歯科口腔疾患に対する診療体制を整えてきた。

1-3-1. 研究の背景

広島大学歯学部附属病院(以下、当院)では第二総合診療室(以下、第二総診)を平成10年に設置し、臓器移植患者や重度糖尿病の患者などの易感染者を主に診療している。エイズのブロック拠点病

院である広島大学医学部附属病院からの紹介により、HIV 感染者/AIDS 患者の診療を行っている。患者の要望に応じて主に第二総診で HIV 感染者/AIDS 患者の歯科治療を行っている。第二総診では、ほとんどの歯科、口腔疾患に対応できるような体制を整えている。

1-3-2. 目的

平成 11 年度は AIDS 患者の受診は 0 回、HIV 感染者は延べ 12 回だけであった。平成 12 年度は診療機会が増加したので、平成 12 年度の HIV 感染者/AIDS 患者に対する当院の歯科診療の実態を報告する。

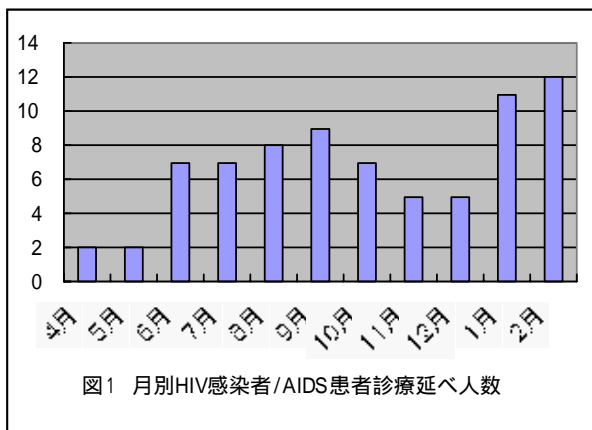
1-3-3. 対象および方法

平成 12 年 4 月より平成 13 年 2 月までの間に第二総診を受診した HIV 感染者/AIDS 患者の歯科治療症例について、月別 HIV 感染者診療延べ人数および治療内容別延べ回数を集計し、検討を加えたので報告する。

1-3-4. 結果

1-3-4-1. 月別 HIV 感染者/AIDS 患者診療延べ人数 (図 1)

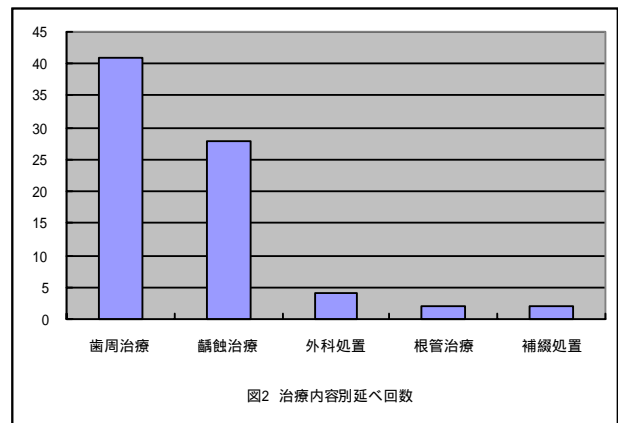
当院に来院している HIV 感染者/AIDS 患者は 7 名(血液製剤に原因する患者は 5 名、男性 6 名、女性 1 名)である。診療延べ人数は 6 月から急増しているが、これは医学部附属病院からの紹介が増えたことによる。HIV 感染者の来院のペースは基本



的に医学部附属病院への来院と合わせているので、月に一回である。AIDS を発症し入院している患者についてはの口腔衛生管理を行っているため、毎週 1 回の診療を行っている。

1-3-4-2. 治療内容別延べ回数(図 2)

治療内容は、歯周治療が過半数の 53%を占め、ついで齲蝕治療の 36%、外科処置の 5%、根管治療および補綴処置がそれぞれ 3%となっている。歯周治療については、歯科医師、看護婦、歯科衛生士が、それぞれの立場から治療に参加している。その他の治療は、歯科医師と看護婦が当たっている。



1-3-5. 考察

当院がエイズ協力病院として公表されるまでは、HIV 感染者の歯科診療は第二口腔外科がその全てに対応していたが、第二総診が設置されて以後、病院としての窓口が一本化され、口腔内の疾患、治療内容によってそれぞれ専門の診療科が診療する体制となった。HIV 感染者/AIDS 患者の積極的な受け入れ体制が確立したことを公表してから 2 年余りになり医学部附属病院からの紹介も徐々に増加している。

当院を受診する HIV 感染者はそのほとんどが治療によって HIV が検出限界以下にコントロールされている。したがって、多くの場合、血液媒介ウイルス感染者というよりも、易感染患者ある

いは易出血患者として捉えることが重要である。歯周病は歯肉からの易出血性の亢進あるいは細菌感染のフォーカスとなるため、歯周病の予防と治療は非常に重要であると考えられ、歯周病が進行して抜歯や歯周外科処置などの観血的処置に至る前に治療することが必要である。

血友病の場合は歯科治療に際しては、その治療内容によって診療前に凝固因子製剤等の投与が必要であり、内科医との連携が不可欠である。中には抜歯後止血を確認しながら、その3日後に抜歯窩より血餅が脱離し、再出血が始まり製剤の投与と、縫合と局所の止血剤によって一週間後に止血した症例も経験している。

HIV 感染者特有の歯肉炎を発症している患者や口腔内にカンジダ症、カポジ肉腫を認める患者もおり、患者個々に対応した歯科治療が必要である。

1-3-6. 結論

当院における HIV 感染者の歯科診療の機会は増加しており、その場合には関連領域の専門家との密接な連携が重要であることが示された。個々の患者の精神面に対してもきめ細かな配慮をした歯科治療や、口腔衛生状態が不良な患者の口腔衛生管理の確立のために、歯科医師、看護婦、および歯科衛生士が協力して治療に当たる体制は確立したので、今後は、口腔疾患の発生予防のプログラム作りを目指していきたい。

[2] セカンド・オピニオン提供

2-1. 紹介患者の診療

2-2. 治療相談

2-3. 拠点病院の事例検討会

これらは巻末の〈資料〉を参照。

[3] 教育・研修提供

3-1. 各種の研修会・講習会

医師会、看護協会、院内、医学部、歯学部、検査技師学校

財団カウンセリング事業への講師派遣

全国、中国地区、四国地区、中四国心理士・MSW

これらは巻末の〈資料〉を参照。

3-2. 拠点病院薬剤師の研修

【研究協力者】 畝井浩子(広島大学医学部附属病院薬剤部)、藤田啓子(同)、中村真紀子(同)、木平健二(同)、藤井輝久(同 輸血部)、大江昌恵(同 エイズ医療対策室)、松本俊治(社会保険広島市民病院薬局)、塚本弥生(同 総合相談室)、西原昌幸(県立広島病院薬局)、兒玉憲一(広島大学保健管理センター)、内野悌司(同)、日笠 聡(兵庫医科大学第二内科)、栗原 健(国立大阪病院薬局)、長岡宏一(国立名古屋病院薬局)、水原裕貴さん、J Lさん

【研究要旨】 日本の薬学教育の中には、薬物の知識に関する教育が中心で、服薬援助と言った対人コミュニケーション技術の取得に関する教育が少ない。HIV 感染症の臨床では、抗 HIV 薬の薬物療法が中心で、薬剤師の服薬援助活動に非常に大きな期待がかかっている。本研究では、薬剤師の抗 HIV 薬の知識と服薬援助技術を高めるため、ロールプレイ法などを組み込んだ教育研修を実施して、その有効性を考察した。

3-2-1. 研究の背景

抗 HIV 薬は数が増え、多様な併用療法が行われるので相互作用など薬物療法についての高度な知識が要求される。

中四国 9 県には 58 のエイズ拠点病院があり、勤務する医師数は約 7000 人である。HIV 感染症の患者を受け入れるこれらの病院で、どの医師が

抗 HIV 薬の処方箋を書くかわからない。医師全員を対象に教育をするよりも、処方箋を受け取る薬局薬剤師を各病院に最低限一人、専門家として育成することが、安全かつ有効な薬物療法のために有効な方法と考えられる。

3-2-2. 目的

拠点病院の HIV 感染症ケアチームの中で有効に機能する薬剤師を養成するために、薬剤師を対象とした、エイズ教育研修プログラムを作成し、評価を行うこと。

3-2-3. 方法

中国四国地方の拠点病院に勤務する薬剤師を対象に、講義と体験学習による 1 泊 2 日研修会を実施した。中国四国地方には 58 の拠点病院がある。このため半数ずつに絞り、年 2 回実施することとした。また教育効果を上げるため、できるだけ毎年同一の者が研修を受けるよう募集で呼びかけた。1998 年度より開始し、3 年間で合計 6 回になった。各研修会の前後でアンケート調査を実施した。またロールプレイ場면을ビデオテープで録画し、薬剤師の服薬援助の特性を分析し、他の業種と比較検討を行った。

研修内容の構成は、ほぼ次のようなものであった。

1. HIV 感染症の病態と治療 講師：専門医
2. 抗 HIV 薬の作用機序と各論 講師：薬剤師
3. 具体的事例による処方例の検討
4. 服薬援助の体験学習ロールプレイ
5. 抗 HIV 薬を服用中の感染者の体験談
6. 質疑応答と討論

3-2-4. 結果

3-2-4-1. 参加者

1998 年度は第 1 回 27 名、第 2 回 33 名。1999 年度は第 3 回 29 名、第 4 回 28 名。2000 年度は第 5 回 22 名、第 6 回 25 名で、のべ 164 名であ

った。

3-2-4-2. 薬剤師のコミュニケーション技法の特徴

ロールプレイ場面の録画を解析し、薬剤師のコミュニケーション技法の特徴には次のような事柄が指摘できた。これらの特徴は、薬剤師の特性と考えられた。

- 1) 開かれた質問： 患者との接点を求めるとき、薬剤師は開かれた質問を多く使用した。閉ざされた質問も含め、介入全体の半分以上が質問であった。
- 2) 焦点づけ： 薬剤師は患者の感情的側面についての焦点づけが少なく、看護職とは異なる。むしろ症状や薬の効果、副作用、医師の説明について焦点を当てるが多かった。
- 3) 情報提供： 薬剤師は患者に正確な情報を提供することによって、患者に正しい知識と理解の獲得や不安の軽減を図っている。
- 4) 過去の服薬経験： 患者にとっては抗 HIV 薬よりも過去に経験した薬物が想像しやすい。薬剤師は過去の服薬経験を聴取して、服薬アドヒアランスの予測を立てている。
- 5) 他の職種への橋渡し： 薬剤師は患者の服薬不安や副作用など、医師に直接言いにくいことをすくいあげ、医師に橋渡しする働きを行なっている。

3-2-4-3. 初参加者と研修経験者との比較

2000 年度は 2 度以上の研修経験者(リピーター)が半数を占めた。ロールプレイのビデオ記録を、初参加者とリピーターとの間で、対人コミュニケーション技術について比較を行った。

リピーターは、視線を合わせて、相づちをうちながら患者の話を聞き、焦点の当て方にも服薬にまつわる不安にも配慮する。応答には相手の言葉を反復することにより、発言を受けとめたことや理解を伝え返す。初参加者の場合は、質問にすぐに答えを与えようとするのに対し、一つの話題に

時間をかけて話し合う。これらの技法の使用が明らかかな差として認知できた。研修を重ねるごとに、患者への接遇が改善することが確かめられた。

3-2-4-4. 研修会参加前後のアンケート比較

研修会開始前と終了直後に同じ質問項目のアンケートを行った。すなわち「この研修会で、何を期待されていますか？」に対し、「この研修会で何を達成することができましたか？」というものであった。期待と達成では「知識の獲得」が最も多く、次いで「コミュニケーション技術の獲得」、「具体的な関わり方」、「患者さんとの交流」などが続いた。

研修会のスタッフには心理職・ソーシャルワーカーが医師とともに加わっており模擬患者を演じた。日頃つきあうことがない職種との交流経験に役だったという感想が加えられた。

3-2-4-5. 考察

ロールプレイを通じて明らかになった薬剤師のコミュニケーション技法の特徴から、次のようなことが薬剤師の課題と考えられる。

薬剤師は、薬理学についての自分のスペシャリティには自信と責任を持って対応しており、症状や薬の作用、副作用、服薬行動といったことに焦点づけが集中している。しかし今後は、さらに患者自身やその生活にも焦点を当てて理解していくことが望まれる。

特に薬を飲む必要性を感じていない患者の服薬動機づけを高めるために、患者の心理的理解を深めることができるようになる必要がある。服薬アドヒアランスの低い患者の心理社会的問題に気づくことが大切で、これに焦点を当て、問題解決のために看護師、心理カウンセラー、さらにソーシャルワーカーなどの援助のネットワークを持つことが要求されるだろう。

3-2-4-6. 結論

薬剤師は、専門の職能を通じて HIV 感染症の治療チームに重要な役割を果たす。特にロールプレイなどを通じて対人コミュニケーション技術を高めることは服薬援助に有効である。抗 HIV 薬は専門性が高いことから、各薬局に核となる薬剤師を育成し繰り返し知識の伝達と技術の向上をはかるのがよい。また他職種や他施設とのネットワークを作ることが重要である。

3-3. 財団カウンセリング事業への講師派遣

全国、中国地区、四国地区、中四国心理士・MSW

巻末の〈資料〉参照。

[4] 情報提供

4-1. インターネットによる情報提供

4-1-1. ウェブ

中四国エイズセンター

<http://www.aids-chushi.or.jp>

開設からおよそ3年でヒット数は97,000件となった。

4-1-2. メールリスト

J-AIDS

<http://www.egroups.co.jp/group/jaids/>

開設からおよそ1年で会員数、420名、記事数は1600件となった。

4-2. 印刷物

4-2-1. エイズ UpDate ジャパン(全国版、中四国ブロック版)

4-2-2. よくわかるエイズ関連用語集(Ver.3)

4-2-3. おくすり情報、

4-2-4. 抗 HIV 薬の相互作用一覧表

(巻末に添付する)

[5] 臨床と基礎的研究

5-1. HIV プロウイルス、mRNA の検討から得られたこと

【研究協力者】 藤井輝久(広島大学医学部附属病院輸血部)、加藤恭博(同 小児科)、上田一博(同)、木村昭郎(同 原医研内科)

【研究要旨】 抗 HIV 療法下の患者から、複数回、経時的に採血をして、血漿 HIV RNA 量、細胞内の mRNA 量、核内の ProViral DNA 量を比較検討した。無治療の長期非進行者で定量できない検体もある。欠損 HIV である可能性と、強力な CTL の存在が考えられる。しかし大半の例で 3 者はいずれも正の相関が見られた。抗 HIV 療法では、最初に血漿 HIV RNA 量が速やかに低下し、次に mRNA が、最後に ProViral DNA が低下するが、後者の半減期は緩徐なため求められない。本研究から、現行の治療法では HIV を駆逐するのは容易なことではない。[藤井ら：Journal of Infection 論文]

5-2. プロテアーゼ阻害剤の血中濃度からわかったこと

省略

5-3. HAART 時代の治療成績から得られたこと

副題：ウイルス学的な治療失敗をしても慌てて治療を変えるべきでない

【研究協力者】 藤井輝久(広島大学医学部附属病院輸血部)、西村 裕(同 エイズ医療対策室)、加藤恭博(同)、上田一博(同 小児科)、畝井和彦(同)、木村昭郎(同 原医研内科)、杉浦 互(国立感染研エイズ研究センター)

【研究要旨】 抗 HIV 療法の考え方使い方そしてその成績は、時代とともに変わる。観察期間 1

年間に限ってその最後のデータを後方視的に解析した。対象は 32 人の HIV 感染者で、7 人は無治療であった。最近では治療開始が遅くなる傾向がある。治療を行った 25 人中 HIV RNA 量が検出限界以下だったものは 13 人のみであり、残りは全員に遺伝子型の薬剤耐性がみられた。HIV RNA 量が比較的多くても CD4 数が上昇する例があり、必ずしも治療失敗とは言えない。慌てて治療変更をしない方がよいと思われる。

5-3-1. 研究の背景

多数の抗 HIV 薬が臨床上使用できるようになった。このため、患者の医学的な背景、社会経済的な背景、日和見疾患とともに治療薬を考慮にいれないで治療成績の比較をすることは無理がある。治療薬の組み合わせ方も千差万別であり、どのレジメンがすぐれているかを論じることも困難である。一方、改編されてゆく HIV 感染症の治療の手引きに照らしてみると、治療原則の方が変化して、裏切られたような思いをすることもあつた。日本ではこのように後方視的な治療経験を累積するしかない。

5-3-2. 目的

様々なタイミングで、様々な治療法で開始されてきた抗 HIV 薬物療法を、ある次点で区切って後方視的に評価することにより、治療指針と現実との乖離を知ることにあつた。

5-3-3. 方法

5-3-3-1. 対象：

1999 年 7 月 1 日から 2000 年 6 月 30 日の間に広大病院血液内科を受診した HIV 感染者 32 人とした。観察終了時に抗 HIV 療法を行っていないものは 7 人、行っているものは 25 人であった。

5-3-3-2. 調査項目：

初回治療からの経過日数、服用経験がある薬剤の種類と数、観察期間最後の HIV RNA 量と CD4

数、1年以内の日和見疾患の数、直近の薬剤耐性検査(genotypeの種類と数)とした。

5-3-4. 結果

5-3-4-1. 抗 HIV 療法による CD4 数と HIV RNA 量の変化(表1)

観察終了時点で、抗 HIV 療法への反応パターンを類型化すると、4種類に分かれることが判明した。すなわち、B群：抗 HIV 療法によって HIV RNA が検出限界となり、CD4 細胞数の回復あるいは増加が見られたもの。この中には性的接触による感染者が比率としては多い。C群：抗 HIV 療法によって HIV RNA は検出限界になったが、CD4 数の回復がわずかなもの。この中では血液製剤による感染者が多い。D群：抗 HIV 療法によって HIV RNA の低下が得られなかったか、むしろ増加傾向がありながら、CD4 細胞数安定や増加がみられる、一見奇異な動きを呈するもの。血液製剤による感染者が多い。E群：抗 HIV 療法によって HIV RNA の消失が得られず、CD4 数の回復も不良なもの。全体では3例であった。なお、治療を行っていないものを A 群とした。

抗 HIV 療法への反応のパターン

グループ	治療	HIV RNA	CD4	血液製剤	性感染(女性)
A	なし			4	3(1)
B	あり	< 50	↑	2	7(1)
C	あり	< 50	→or↑	3	1
D	あり	→or↑	→or↑	8	1
E	あり	↑	→	1	2(1)
合計				18	14

5-3-4-2. 観察終了時点の HIV RNA 量

合計 32 名のなかで、治療開始していないものは 7 名、抗 HIV 剤投与中は 25 名であった。治療経過日数は $1,846 \pm 774$ 日で、範囲は 442 ~ 3,015 日であった。観察終了時点でのレジメンは 16 種類(2 剤 : 5 名、3 剤 : 15 名、4 剤 : 5 名)と多彩であった。これは副作用や耐性から、積極的に選択したと言うよりも選択せざるを得なかったとい

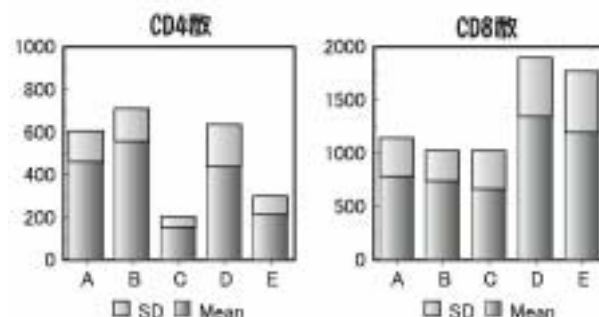
う面が強い。プロテアーゼ阻害剤は 18 名に使用され、ネルフィナビル 11 名、サキナビル 6 名、インジナビル 4 名、リトナビル 2 名で、デュアル PI は 5 名であった。核酸系逆転写酵素阻害剤は、エビビル 19 名、サニルブジン 14 名、アジドチミジン 10 名、ジダノシン 2 名、アバカビル 2 名、ザルシタピン 1 名であった。非核酸系逆転写酵素阻害剤はエファビレンツが 3 名で使用された。

これらの治療にもかかわらず、観察終了時点で血漿中に HIV RNA が検出された患者数は、25 名中 12 名あり、ウイルス学的失敗率は 48% であった。このうち HIV RNA が 1000 コピー/mL 未満のもの 2 名、10,000 コピーまでのもの 5 名、これ以上のもの(24,000 ~ 54,000)5 名であった。

5-3-4-3. 治療反応群別の CD4 細胞数・CD8 細胞数

治療反応群の B ~ E 群、無治療の A 群の観察終了時点での CD4 細胞数・CD8 細胞数を【図 1】に示す。CD4 数は C 群が最も低く、E 群よりわずかに上回るだけである。しかし免疫不全を思わせるエピソードはみられなかった。これに対し、CD8 細胞数は D 群と E 群が正常以上に増加していることが注目される。HIV の複製に反応した増加と考えるのが自然であろう。これらの中には HIV 特異的 CTL が含まれていると想像される。

各グループの特徴はないか？

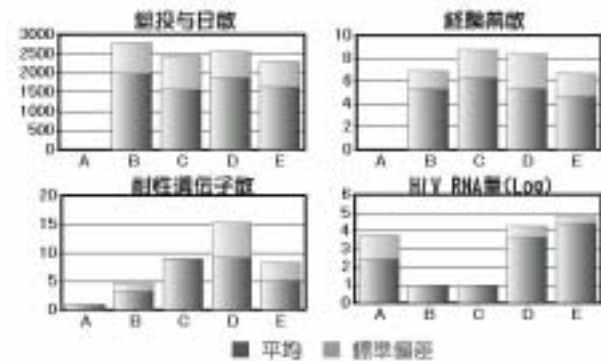


5-3-4-4. 治療反応群別のその他のパラメータ

他のパラメータの関連を【図 2】に示す。投与日数は群間で差は見られない。これまでに経験した薬剤の種類では、C 群が多い。これはウイルス

量が検出限界にできなかったために、投薬が変遷したものと考えられる。

各グループの特徴はないか？



治療反応群別で最も顕著な差が観察されたのは、耐性遺伝子の数である。すなわち、無治療群ではL63Pの自然多型のみで他の異常はみられなかった。ウイルス学的治療失敗の12名全員に何らかの抗HIV薬耐性に関与すると言われる遺伝子変異が証明された。ことにD群では最も変異の数が多い。このことは多数の変異をもつ変異HIVの生物学的な性質が、野生型HIVとは異なっていることを示す。すなわちHIV RNAが増加しても、CD4細胞数の低下にはつながらないこと、また臨床症状も見られないことである。抗HIV薬という選択圧の中に、悪性度の低いHIVが残っていると解釈できよう。

5-3-5. 考察

少なくとも抗HIV療法を開始した時には、臨床試験の成績が良好であることが励みとなったはずである。ところが、現実の患者でみられたものは、ウイルス学的治療失敗率48%という結果であった。失敗率には薬剤耐性HIVの発現によるものであることが類推される。この原因は、選択された治療レジメンがHIV抑制力が弱かった可能性と、服薬行動の遵守が得られなかったことが考えられる。さらに、効果不良の時に1剤の変更や追加が行われたが、これは新たな耐性遺伝子の付加という結果を招いた。さらに交差耐性により薬剤選択肢は著しく狭まってしまった。

強力な治療が選択されれば、治療成功の確率も高いことから、治療失敗を繰り返さないためには、最初の治療で成功に導くこと、安易な治療開始はしないことが勧められる。特に患者の積極的な治療関与が大切で、HIV RNA量とCD4数の検査値のみで治療開始を決定してはならない。

5-3-6. 結論

後方視的な観察から、抗HIV療法の可能性と限界を知ることができた。あらためて最良の治療開始時期は、患者が自分の病気を受容して治療開始を決意したときであり、医療者は最良の支援をはかるのが役割であろう。残念ながら感染者はHIVと共存して生きてゆかなければならない。ことにウイルス量が測定される場合、耐性HIVは必ずしも生物学的な悪性度は高くなさそうである。慎重な観察で、薬剤変更の好機をはかるべきであろう。

5-4. 抗HIV薬耐性検査からわかったこと

【研究協力者】 藤井輝久(広島大学医学部附属病院輸血部)、木村昭郎(同原医研内科)、小田健司(社会保険広島市民病院内科)、杉浦 互(国立感染症研究所エイズ研究センター)

【研究要旨】 強力な抗HIV薬の併用療法の登場によって、HIV感染症の自然歴は大きく変貌した。しかし治療上の問題も明らかになってきており、中でも薬剤耐性HIVの発生は深刻な陰を落としている。信頼できる耐性検査あるいは感受性検査の登場が強く望まれている。このような状況で、遺伝子型検査と表現型検査を臨床検体で実施したので、その経験を提示する。

5-4-1. 研究の背景

強力な抗HIV薬による併用療法によって、HIV感染症の経過は大きく変化した。しかしHIVを

体内から排除できる見通しが不明になり、またウイルス学的な治療失敗例を多数経験するようになった。治療失敗の原因のうち、薬剤耐性 HIV の出現が大きく関与しているものの、薬剤耐性検査が簡便に実施されているわけではない。

5-4-2. 目的

薬剤耐性 HIV の検査として、遺伝子型検査と表現型検査法を比較検討する。

5-4-3. 方法

当科で治療または経過観察中の HIV 感染者に、本人の同意を得た後に採血を行った。遺伝子型検査については国立感染症研究所エイズ研究センターで実施した。表現型検査は SRL 社を通じて、ベルギーの Virco 社にて実施した。

遺伝子型検査は血漿からのダイレクトシーケンス法である。表現型検査は血漿から RNA を抽出し、HIV の遺伝子領域 (PI codon1-99, RT codon1-400) を RT-PCR 法で増幅して得た PCR 産物を Virco 社に送付する。この産物を元にて組み替えウイルス (リコンビナントウイルス) を作成し、PBMC の中で増殖する量をルシフェラーゼ産生量でモニターする AntiVirogram 法である。個別の抗 HIV 薬を培地に加え、50% 阻止濃度 (IC50) を算出する。10,000 以上の野生型 HIV より求めた感受性の上限値を IC50 値の倍数で表現している。

本稿での表記例: ZDV 0.5/4.0 アジドチミジンの IC50 値は野生型に対し 0.5 倍であり、4.0 倍を耐性の上限とすると感受性の範囲に入るという意味。一方、3TC 71.8/4.5 エピビルの IC50 値は野生型に対し 71.8 倍であり、4.5 倍を耐性の上限と考えるとはるかに高い、つまり耐性という意味である。

耐性検査の結果と、臨床的な代用マーカーとを対比して検討した。

5-4-4. 結果

表現型検査は 23 例に実施された。7 例は血漿中の HIV RNA 量が 1,000 コピー/mL 以下で、PCR 産物が十分に得られなかった。このため耐性検査を実施することはできなかった。このうち、抗 HIV 薬による低下例の HIV RNA 量は、<50、71、131、139、271、290c/mL であった。また、1 例の未治療例では 618c/mL であった。

以下、個別例について略述する。

5-4-4-1. [HN 男性]

過去の CD4 数最低値は 386/μL、HIV RNA 最高値は 20,000c/mL である。46 ヶ月の治療歴があり、経験した薬剤は ZDV、3TC、SQV、NFV の順で、現在 ZDV+3TC+NFV を続けている。最終の CD4 数は 1,096、HIV RNA は 202 である。

遺伝子型検査: RT 領域では M184V のみが、また Pr 領域では K20R、M46I、L63P、A71V、L90M が検出され、現在服用中の薬剤に対応する一次変異が認められた。

表現型検査: PCR 増幅産物の量が不足し、検査不能であった。

遺伝子型検査は現在の耐性 HIV の存在をよく説明しているが、この HIV は長期間の観察で上昇する気配がない。このまま治療続行としている。

5-4-4-2. [YK 男性]

過去の最低 CD4 数は 107、最高の HIV RNA 量は 110,000 である。48 ヶ月の治療歴があり、ZDV、3TC、SQV を続けている。最新の CD4 数は 190、HIV RNA は 772 である。

遺伝子型検査は RT 領域では M184V が、また

Pr 領域では L10I(+/-)、G48V(+/-)、A71V、L90M が検出された。

表現型検査では ZDV 0.5/4.0、3TC 0.2/4.5、ddI 0.2/3.5、ddC 0.3/3.5、d4T 0.4/3.0、ABC 0.4/3.0、NVP 2.4/8.0、DVD 3.3/10.0、EFV 2.9/6.0 IDV 1.1/3.0、RTV nd/3.5、NFV 0.5/4.0、SQV 0.4/2.5、APV 0.2/2.5、LPV 0.5/2.5 であった。

遺伝子型検査からは 3TC 耐性、SQV の一次変異と二次変異 3 箇所が見られている。しかし表現型検査では野生型に近い感受性を示した。(図 1)

Drug	Susceptibility		Fold change in K_{50} (Cut-off for clinical susceptible range)	Ref.
	Trade name	Generic name		
ART				
	Zidovudine	Zidovudine	0.5 (4.0)	
	Lamivudine	Lamivudine	0.2 (4.5)	
	Didanosine	Didanosine	0.2 (3.5)	
	Zalcitabine	Zalcitabine	0.3 (3.5)	
	Stavudine	Stavudine	0.4 (3.0)	
	Abacavir	Abacavir	0.4 (3.0)	
INSTI				
	Raltegravir	Raltegravir	2.4 (8.0)	
	Elvitegravir	Elvitegravir	3.3 (10.0)	
	Cobicistat	Cobicistat	2.9 (8.0)	
MR				
	Crucetate	Crucetate	1.1 (3.0)	
	Rilpivirine	Rilpivirine	0.5 (4.0)	
	Etravirine	Etravirine	0.4 (2.5)	
	Ampranavir	Ampranavir	0.2 (2.5)	
	Lenacapavir	Lenacapavir	0.5 (2.5)	2

5-4-4-3. [SN 男性]

過去最低の CD4 数は 4、最高の HIV RNA 量は 1,600,000 コピーで、1995 年 10 月に発病している。107 ヶ月の治療歴があり、ZDV、ddI、3TC、ddC、IDV、SQV、d4T、NFV の治療歴がある。直近は d4T+3TC+SQV+NFV の 4 剤療法により、CD4 細胞数 590、HIV RNA 量 271 であった。

遺伝子型検査：RT 領域では M41L、D67N、T69D、M184V、T215Y/F が検出され、Pr 領域では M46I、G48V、I54V、L63P、V77I、V82A が検出された。

表現型検査は：PCR 増幅産物の量が不足し、検査不能であった。

5-4-4-4. [KuK 男性]

長期非進行者と考えられていた症例である。過去最低の CD4 数は 474、最高の HIV RNA 量は 5600 である。治療歴はない。直近の CD4 数は 742、HIV RNA は 5600 である。

遺伝子型検査は実施されていない。

表現型検査は ZDV 2.7/4.0、3TC 0.4/4.5、ddI 0.4/3.5、ddC 0.6/3.5、d4T 0.6/3.0、ABC 1.0/3.0、NVP 1.2/8.0、DVD 2.5/10.0、EFV 2.0/6.0 IDV 0.5/3.0、RTV 0.6/3.5、NFV 0.7/4.0、SQV 0.6/2.5、APV 0.6/2.5、LPV 0.9/2.5 の野生型であった。

5-4-4-5. [WT 男性]

長期非進行者であり、治療歴はない。過去最低の CD4 数は 482、最高の HIV RNA は 7400 で、直近の CD4 数は 612、HIV RNA は 618 である。

遺伝子型検査は実施されていない。表現型検査は PCR 増幅産物の量が不足し、検査不能であった。

5-4-4-6. [MK 男性]

過去最低の CD4 数は 98、最高の HIV RNA 量は 66000 である。108 ヶ月の治療歴があり、過去に経験した薬は、ZDV、ddI、IDV、d4T、RTV、NFV で、現在は d4T+NFV である。直近の CD4 数は 398、HIV RNA は <50 である。

遺伝子型検査、表現型検査ともに検査不能であった。

5-4-4-7. [YY 男性]

過去最低の CD4 数は 252、最高の HIV RNA は 62,000 である。66 ヶ月の治療歴があり、経験薬は ZDV、ddI、3TC、d4T、ddC、IDV、ABC、EFV で、直近は d4T+ABC+EFV である。直近の CD4 数は 718、HIV RNA は 76 である。

遺伝子型検査で RT 領域は K101I、K103N がみられたが、Pr 領域は増幅不能であった。また表現型検査も検査不能であった。

5-4-4-8. [ST 男性]

過去最低の CD4 数は 292、最高の HIV RNA は 24000 である。46 ヶ月の治療歴で経験薬は ZDV、3TC で現在まで続行中である。直近の CD4 数は 650、HIV RNA は 163。

遺伝子型検査では RT 領域の K70R(+/-)、M184V が検出されたが、Pr 領域は増幅不能であった。また表現型検査も検査不能であった。

5-4-4-9. [MY 男性]

過去最低の CD4 数は 72、最高の HIV RNA は 100,000 である。当科での治療歴は 84 ヶ月で、その前から ZDV の単剤療法を受けている。経験薬は ZDV、ddI、ddC、RTV、SQV、d4T、NFV で、直近は d4T+NFV+SQV である。直近の CD4 数は 258、HIV RNA は 10,000 である。

遺伝子型検査では、RT 領域は M41L、E44D、D67N、K101E、V118I、V179D、T215Y/F があり、Pr 領域は L10I、D30N(+/-)、M46I(+/-)、G48V(+/-)、I54V、L63P、A71V、V77I、N88D、L90M が検出された。

表現型検査では ZDV 75.6/4.0、3TC 5.5/4.5、ddI 0.9/3.5、ddC 1.9/3.5、d4T 3.4/3.0、ABC 2.4/3.0、NVP 1.9/8.0、DLV 0.6/10.0、EFV 1.2/6.0 IDV 29.5/3.0、RTV 47.8/3.5、NFV 56.7/4.0、SQV 49.2/2.5、APV 8.2/2.5、LPV 15.1/2.5 がみられた。(図 2)

本例は多剤耐性であり、今後の選択肢は非常に狭い。ddI、3TC、NNRTIs という組み合わせしか残されていない。

Drug	Susceptibility		Fold change in K_{50} (Cut-off for normal susceptible range)	Ref.
	Genetic name	Fold change in K_{50} relative to reference virus (log ₂)		
RT				
Nevirapine	Schuster	75.6	(4.0)	
Lamivudine	Schuster	5.5	(4.5)	
Zalcitabine	Schuster	0.9	(3.5)	
Didanosine	Schuster	1.9	(3.5)	
Zalcitabine	Schuster	3.4	(3.0)	
Pr				
Didanosine	Schuster	1.9	(8.0)	
Zalcitabine	Schuster	0.9	(19.0)	
Didanosine	Schuster	1.9	(8.0)	
RT				
Didanosine	Schuster	29.5	(3.0)	
Lamivudine	Schuster	47.8	(3.5)	
Nevirapine	Schuster	56.7	(4.0)	
Squidovir	Schuster	49.2	(2.5)	
Abacavir	Schuster	8.2	(2.5)	
Lopinavir	Schuster	15.1	(2.5)	2

5-4-4-10. [NE 男性]

過去最低の CD4 数は 70、最高の HIV RNA は 220,000 である。中断時期を含め、41 ヶ月の治療歴があるが、服用遵守率は低い。経験した薬は ZDV、ddI、NFV、d4T、NFV で、現在も d4T+3TC+NFV である。直近の CD4 数は 118、HIV RNA 量は 46,000 である。

遺伝子型検査では RT 領域は M41L、M184V、T215Y/F が、Pr 領域は PI:L10I、K20R、M36I、L63P、L90M が検出された。

表現型検査は ZDV 1.1/4.0、3TC 71.8/4.5、ddI 0.7/3.5、ddC 1.3/3.5、d4T 1.1/3.0、ABC 3.3/3.0、NVP 5.5/8.0、DLV 1.0/10.0、EFV 0.7/6.0 IDV 2.8/3.0、RTV 20.0/3.5、NFV 20.0/4.0、SQV 2.4/2.5、APV 2.7/2.5、LPV 1.2/2.5 であった。

本例では今後 PI 剤の選択はない。服薬遵守率が改善しなければ、NNRTI 剤への変更も裏目にできる可能性がある。引き延ばせるだけ続けるという苦渋の選択をしている。

5-4-4-11. [YS 男性]

過去最低の CD4 数は 192、最高の HIV RNA は 120,000 である。中断を含めて 32 ヶ月の治療歴があるが、服用遵守率は低いいため 23 ヶ月間休薬中である。経験した薬は ZDV と 3TC のみであ

る。現在は無治療で、直近の CD4 数は 402、HIV RNA 量は 85,000 である。

遺伝子型検査では野生型で、変異は検出されていない。

表現型検査は ZDV 0.8/4.0、3TC 1.2/4.5、ddI 0.5/3.5、ddC 0.6/3.5、d4T 1.7/3.0、ABC 0.8/3.0、NVP 2.1/8.0、DLV 3.8/10.0、EFV 2.1/6.0 IDV 0.6/3.0、RTV 0.6/3.5、NFV 0.7/4.0、SQV 0.5/2.5、APV 0.8/2.5、LPV 0.8/2.5 と、やはり野生型であった。

5-4-4-12. [YH 男性]

過去最低の CD4 数は 71、最高の HIV RNA は 100,000 である。当科で 65 ヶ月とそれ以前のの治療歴があり、経験した薬は ZDV、ddI、d4T、ddC、RTV、3TC、NFV、NVP、APV、ABC、EFV で、現在は d4T+ABC+EFV である。直近の CD4 数は 293、HIV RNA 量は 42,000 である。

遺伝子型検査では RT 領域は M41L、E44D、D67N、L74V、K103N、V118I、Y181C、G190A(+/-)、T215Y/F がみられ、Pr 領域は L10I、L33F、I54V、L63P、A71V、G73S、V77I、V82A、L90M がみられた。

表現型検査は ZDV 19.6/4.0、3TC 23.4/4.5、ddI 4.0/3.5、d4T 10.7/3.0、ABC 6.7/3.0、NVP 141.9/8.0、DVD 251.4/10.0、EFV 530.6/6.0 (ddC 1.6/3.5、IDV 1.7/3.0、RTV 2.7/3.5、NFV 2.1/4.0、SQV 0.9/2.5、APV 1.7/2.5、LPV 0.7/2.5) (図 3)

本例も nRTI と NNRTI は多剤耐性となっており、選択できる薬がない。今後は PI 剤だけに頼ることになり不安が残る。HIV RNA 量が比較的高いが CD4 数は維持できている。

Drug	Trade name	Generic name	Susceptibility		Fold change in IC_{50} relative to reference strain (log ₂)	Ref.
			Non-susceptible drug	Susceptible drug		
ART						
	Zidovudine	ZDV	19.6	4.0		
	Lamivudine	ddC	23.4	4.5		
	Difluciclovir	ddI	4.0	3.5		
	Zalcitabine	ddI	1.0	3.0		
	Stavudine	d4T	10.7	3.0		
	Zalcitabine	ddI	8.7	3.0		
NNRTI						
	Nevirapine	NVP	141.9	8.0		
	Etravirine	EFV	530.6	6.0		
	Dolutegravir	DVD	251.4	10.0		
PI						
	Atazanavir	ATV	1.3	2.5		
	Ritonavir	RTV	2.7	3.5		
	Saquinavir	SQV	0.9	2.5		
	Darunavir	DRV	2.1	4.0		
	Emtricitabine	FTC	0.9	2.5		
	Lopinavir	LPV	0.7	2.5		

5-4-4-13. [KR 男性]

過去最低の CD4 数は 163、最高の HIV RNA は 1,940,000 である。当科で 55 ヶ月と前医での治療歴があり、経験した薬は ZDV、ddC、d4T、3TC、SQV、RTV、SQV、NFV で、現在は d4T+3TC+NFV+SQV である。直近の CD4 数は 563、HIV RNA 量は 26,000 である。

遺伝子型検査では RT 領域は M41L、A62V(+/-)、V75T(+/-)、V75I(+/-)、M184V、T215Y/F がみられ、Pr 領域では L10I、K20R、M36I(+/-)、M46I、L63P、A71V、G73S、I84V、L90M がみられた。

耐性検査では ZDV 5.7/4.0、3TC 28.5/4.5、ddI 1.4/3.5、ddC 1.1/3.5、d4T 0.6/3.0、ABC 2.3/3.0、NVP 3.0/8.0、DLV 1.3/10.0、EFV 0.9/6.0、IDV 41.3/3.0、RTV 119.6/3.5、NFV 82.6/4.0、SQV 52.0/2.5、APV 7.0/2.5、LPV 7.8/2.5

すなわち NRTI では ZDV と 3TC が耐性、PI は全部耐性という状態であった。

5-4-4-14. [FY 男性]

過去最低の CD4 数は 284、最高の HIV RNA は 7,000 である。当科で 48 ヶ月と前医の治療歴がある。経験した薬は ZDV と 3TC で、現在も ZDV+3TC を続行中である。直近の CD4 数は 1000、HIV RNA 量は 1300 である。

遺伝子型検査では RT 領域は T69D、K70R、M184V が、Pr 領域では M36I が検出された。

表現型検査は ZDV 1.6/4.0、3TC 50.3/4.5、ddI 1.1/3.5、ddC 1.1/3.5、d4T 1.4/3.0、ABC 1.4/3.0、NVP 1.1/8.0、DVD 0.7/10.0、EFV 0.8/6.0 IDV 0.6/3.0、RTV 0.3/3.5、NFV 0.4/4.0、SQV 0.4/2.5、APV 0.6/2.5、LPV 0.6/2.5 と、3TC のみに高度耐性が示された。

5-4-4-15. [IY 女性]

初診以来 3 年間で経過したが無治療で経過を観察中である。過去最低の CD4 数は 264、最高の HIV RNA は 7,400 であり、直近の CD4 数は 524、HIV RNA 量は 3500 である。

遺伝子型検査では RT 領域は変異がなく、Pr 領域には L63P の自然耐性がみられた。

表現型検査では ZDV 1.6/4.0、3TC 1.5/4.5、ddI 1.6/3.5、ddC 2.5/3.5、d4T 1.5/3.0、ABC 0.8/3.0、NVP 5.0/8.0、DVD 1.4/10.0、EFV 0.6/6.0 IDV 0.7/3.0、RTV 1.0/3.5、NFV 1.7/4.0、SQV 0.4/2.5、APV 1.9/2.5、LPV 1.3/2.5 と野生型を示した。

5-4-4-16. [KaK 男性]

過去最低の CD4 数は 381、最高の HIV RNA は 5,100 である。103 ヶ月の治療歴がある。経験した薬は ZDV、d4T、3TC で、現在は d4T+3TC を継続中である。直近の CD4 数は 654、HIV RNA 量は 259 である。

遺伝子型検査では RT 領域は K70R、M184V と Pr 領域に L10I、L63P、V77I がみられた。

表現型検査は解析が不可能であった。

本例は PI 剤の服用経験がないのに変異が見られた点が興味深く、経過を観察する必要がある。

5-4-4-17. [HJ 女性]

過去最低の CD4 数は 28、最高の HIV RNA は 190,000 である。当科で 32 ヶ月と前医の治療歴がある。経験した薬は ZDV、ddI、RTV、IDV、3TC、NFV、SQV で、現在は ZDV+ddI+NFV+SQV を服用中である。服薬遵守率はややよくない時期があった。直近の CD4 数は 145、HIV RNA 量は 15,000 である。

遺伝子型検査では RT 領域は M41L(+/-)、D67N、K70R、L210W、T215Y/F、K219Q/E が認められ、Pr 領域では L10I、M36I、L63P、A71V(+/-)、G73S、I84V(+/-)、L90M が認められた。

表現型検査では ZDV nd/4.0、3TC 2.7/4.5、ddI 1.8/3.5、ddC 1.2/3.5、d4T 2.0/3.0、ABC 1.5/3.0、NVP 1.2/8.0、DLV 1.1/10.0、EFV 1.2/6.0 IDV 31.5/3.0、RTV 129.4/3.5、NFV 97.1/4.0、SQV 43.5/2.5、APV 6.6/2.5、LPV 12.8/2.5 であった。

5-4-4-18. [HM 男性]

過去最低の CD4 数は 326、最高の HIV RNA は 43,000 である。25 ヶ月間無治療で経過観察中であり、直近の CD4 数は 490、HIV RNA 量は 4,200 である。

遺伝子型検査では RT 領域は変異がなく、Pr 領域に L63P がみられた。

表現型検査は ZDV 0.7/4.0、3TC 1.0/4.5、ddI 0.8/3.5、ddC 0.7/3.5、d4T 0.4/3.0、ABC 0.4/3.0、NVP 1.4/8.0、DLV 2.6/10.0、EFV 3.5/6.0 IDV 0.3/3.0、RTV 0.6/3.5、NFV 0.9/4.0、SQV 0.5/2.5、APV 0.6/2.5、LPV 1.0/2.5 であった。

5-4-4-19. [MN 男性]

過去最低の CD4 数は 426、最高の HIV RNA は 59,700 である。現在初診以来 4 ヶ月が経過し

ており、直近の CD4 数は 648、HIV RNA 量は 45,000 である。

遺伝子型検査では RT 領域は変異なく、Pr 領域に L63P がみられた。

表現型検査は ZDV 0.7/4.0、3TC 1.1/4.5、ddI 0.7/3.5、ddC 0.7/3.5、d4T 0.6/3.0、ABC 0.3/3.0、NVP 0.3/8.0、DLV 0.4/10.0、EFV 0.7/6.0 IDV 0.2/3.0、RTV 0.3/3.5、NFV 0.5/4.0、SQV 0.2/2.5、APV 0.2/2.5、LPV 0.5/2.5 と野生型であった。

5-4-4-20. [NT 男性]

過去最低の CD4 数は 391、最高の HIV RNA は 40,000 である。初診以来 3 ヶ月の経過で、服薬開始に向けて準備中である。

遺伝子型検査では RT 領域は変異がみられず、Pr 領域で L10I(+/-)、L63P が認められた。

表現型検査は ZDV 2.0/4.0、3TC 1.3/4.5、ddI 1.0/3.5、ddC 1.1/3.5、d4T 0.7/3.0、ABC 1.0/3.0、NVP 2.3/8.0、DVD 6.7/10.0、EFV 1.4/6.0 IDV 0.4/3.0、RTV 0.4/3.5、NFV 1.3/4.0、SQV 0.5/2.5、APV 1.1/2.5、LPV 1.0/2.5 と野生型であった。

5-4-4-21. [OT 男性]

過去最低の CD4 数は 3、最高の HIV RNA は 253,200 である。転院して 3 ヶ月目で、カポジ肉腫、食道カンジダ症、サイトメガロウイルス網膜炎、消耗症候群、進行性多巣性白質脳症を呈している。過去に経験した薬は d4T、3TC、NFV で、現在は ZDV+3TC+EFV を開始した。

開始前の遺伝子型検査は、RT 領域で V75I(+/-) がみられるのみであった。同時に施行した表現型検査では、ZDV 0.7/4.0、3TC 0.9/4.5、ddI 1.1/3.5、ddC 3.0/3.5、d4T 1.1/3.0、ABC 0.6/3.0、NVP 0.8/8.0、DLV 3.5/10.0、EFV 3.6/6.0、IDV 0.6/3.0、

RTV 0.6/3.5、NFV 0.6/4.0、SQV 0.4/2.5、APV 0.4/2.5、LPV 0.7/2.5 と野生型であった。

5-4-4-22. [YS 男性]

ZDV+3TC+NFV で治療中の患者。CD4 数 561、HIV RNA 量 2200 で耐性検査を目的に受診した。

遺伝子型検査では RT 領域は M184V のみで、Pr 領域も K20R、D30N、M36I、L63P(+/-)であった。

表現型検査では ZDV 0.6/4.0、3TC 33.6/4.5、ddI 1.8/3.5、ddC 0.7/3.5、d4T 0.4/3.0、ABC 0.8/3.0、NVP 3.3/8.0、DLV 2.8/10.0、EFV 1.9/6.0 IDV 0.4/3.0、RTV 1.1/3.5、NFV 34.8/4.0、SQV 0.3/2.5、APV 0.2/2.5、LPV 0.6/2.5 であった。本例は遺伝子型と表現型検査の結果が 3TC と NFV のみに耐性と完全に一致している。

5-4-5. 考察

薬剤耐性検査のうち、遺伝子型検査と表現型検査の実施について報告した。感度や特異性については検討できない。検査法自体は安定した結果を出しているものと考えられた。臨床的な意義をどの程度おくべきなのか観察中である。

これらの結果は何を示しているのだろうか。遺伝子型検査は、経時的に見ると過去の治療歴が刻まれ、治療失敗の結果の記録という側面がある。一方、複合的に集積される耐性変異が、実際の薬効にどの程度の影響力があるのかはわからない。理論的には変異が複合して感受性が回復する可能性もあるからである。

血漿中の HIV の遺伝子解析することは、現在の投薬下でも増幅可能である HIV ストレインを解析していることになり、耐性の結果ということができる。その意味では、耐性検査であるが、どの薬剤に感受性を保っているのかは教えない。ま

た未知の耐性遺伝子があっても情報を与えない。

この点では表現型検査は、耐性検査と感受性検査の両方を兼ねていると言える。また、ほぼ投薬歴を反映していることがわかった。

しかしながら、これまでの欧米の治療成績は、耐性変異の有無と治療薬の選択、さらにはその治療成績が、見事に相関しているという結果は得られていない。これは抗 HIV 薬は服薬アドヒアランスの不良によって容易に耐性化を招いてしまうと言う特性によっている可能性がある。

5-4-6. 結論

HIV 感染症の薬物療法を行うとき、開始時、あるいは変更時に投与する薬剤への耐性がないか、あるいは感受性を保っているかを事前に知ることができることは極めて有益である。しかし、すぐれた検査以上に、患者の病気の受容と積極的な抗 HIV 療法への参加が重要であると考えられた。

[6] 発表論文

1. 岡野愛子、松田昌和、鎧 英恵、千葉智子、石川正明、福武勝幸、合地研吾、花房秀次、岩本愛吉、三間屋純一、垣下栄三、日笠 聡、白幡 聡、高田 昇、柏木征三郎、高松純樹、三浦琢磨、三宅 進、滝 正志、小池 満、北村勝彦、山田兼雄、吉倉 廣、永井美之、杉浦 互：長期追跡症例に見る抗 HIV-1 治療の効果と薬剤耐性 HIV-1 が宿主免疫機能に及ぼす影響の解析 日本エイズ学会誌 2(4):432-432,2000.

2. 久藤しおり、松田俊二、麻生博也、井原章裕、高田 昇、高橋朋子、小熊信夫、鎌田七男、片山正一、宮田正彦：HTLV-1 感染 T 細胞株、EBV-transformed B 細胞株、pre-B リンパ性白血病細胞株および骨髄性白血病細胞株でのケモカ

インレセプターの発現 広島医学 53 (10):960-964, 2000

3. 桑原正雄、吉田哲也、石川武憲、上田一博、小田健司、小島敏嗣、兒玉憲一、高田 昇、田原 実、中村就一、早川式彦、服部信昭、藤井恒夫、吉澤浩司、桑原正彦、新田康郎：広島県内医療機関における HIV 感染症の医療に関する実態調査(第2回) .診療実態調査 広島医学 53(10):1194-1200, 2000.

4. 小田健司、吉田哲也、石川武憲、上田一博、桑原正雄、小島敏嗣、兒玉憲一、高田 昇、田原 実、中村就一、早川式彦、服部信昭、藤井恒夫、吉澤浩司、桑原正彦、新田康郎：広島県内医療機関における HIV 感染症の医療に関する実態調査(第2回) .病院実態調査 広島医学 53(10):1181-1193, 2000.

5. 谷口菊代、小林正夫、平岡朝子、谷廣ミサエ、岡田浩佑、高田 昇、木原裕貴、上田一博：好中球特異抗原 NA2 を認識するモノクローナル抗体の作成 日本輸血学会雑誌 45:629-631, 2000.

6. 木村 哲、福武勝幸、増田剛太、伊藤 章、櫻田恵右、豊田隆謙、石川正明、柳 富子、岩本愛吉、岡 慎一、根岸昌功、味澤 篤、山元泰之、穴戸春美、永井英明、御手洗聡、佐藤紘二、倉島篤行、花房秀次、相良裕子、坂本光男、三間屋純一、斉藤英彦、小嶋哲人、高松純樹、上田良弘、藤原 寛、満屋裕明、松下修三、岸本忠三、吉崎和幸、末村正樹、垣下栄三、日笠 聡、成田亘啓、古西 満、吉岡 章、田中一郎、堀内 篤、前田祐弘、高田 昇、三嶋 弘、白幡 聡：Ritonavir (ABT-538) 国内における臨床試験 化学療法の領域 16(8):118-128, 2000.

7. 高田 昇 輸血関係者のためのインターネット入門 日本輸血学会雑誌 45:934-935, 2000

8. 高田 昇(分担執筆) 輸血におけるインフォームドコンセント 輸血医学 67-71, 2000. 金芳堂.

9. 高田 昇 :平成 11 年度エイズ講演会「性感染症(STD)とエイズ」- 開業医とナースのために - 広島市医師会だより 5:37-40, 2000

10. 高田 昇:「エイズ検査を勧め結果を伝えること」平成 12 年度エイズ相談研修会 広島市医師会だより 7:3-5, 2000.

11. 今村道雄、中島浩一郎、大田将弘、金 宣眞、大下恭弘、政永敏之、平野巨通、大津直也、加藤雅也、黒川純一、高田 昇: 粟粒結核にて発症した後天性免疫不全症候群(AIDS)の 1 例 広島医学 53(4):297-299, 2000.

12. 高田 昇: HIV 感染症(特集:患者さんへの情報提供とインフォームド・コンセント) 治療 83:1257-1260, 2001.

13. 高田 昇: HIV 感染症の治療 12 インターネット社会と AIDS 情報 治療学 35(2):75-78, 2001.

14. Shinobu Tatunami, Katuyuki Fukutake, Masashi Taki, Akira Shirahata, Junichi Miyama, Junki Takamatsu, Yoshihiro Ueda, Akira Yoshioka, Noboru Takata, Kaneo Yamada : Observed Decline in the Rate of Death Among Japanese Hemophiliacs Infected With HIV-1. *International Journal of Hematology* 72:256-257, 2000.

15. Yasuhiro Kato, Teruhisa Fujii, Nobuyuki Mizoguchi, Noboru Takata, Kazuhiro Ueda, Mitchell D.Feldman, Steven R.Kayser : Potential Interaction Between Ritonavir and

Carbamazepine. *Pharmacotherapy* 120(7):851-854, 2000.

16. T. Fujii, Y. Kato, N. Takata and A. Kimura: Change in Plasma Viral Load, and Viral DNA and mRNA Burdens in Peripheral Blood Mononuclear Cells from Patients Infected with HIV-1. *Journal of Infection* 42:1-6, 2001.

[7] 口頭発表

1. 高田 昇、藤井輝久: ウイルス学的な治療失敗をしても慌てて治療を変えるべきでない 日本エイズ学会誌 2(4):354, 2000.

2. 杉浦 互、岡野愛子、松田昌和、鎧 英恵、石川正明、福武勝幸、山元泰之、合地研吾、花房秀次、岩本愛吉、三間屋純一、高松純樹、高田 昇、垣下栄三、日笠 聡、白幡 聡、柏木征三郎、三浦琢磨、三宅 進、北村勝彦、滝 正志、小池 満、山田兼雄: 薬剤耐性ウイルスの現状 日本エイズ学会誌 2(4):303, 2000.

3. 青木千恵子、小池隆夫、佐藤 功、荒川正昭、河村洋一、内海 眞、白阪琢磨、高田 昇、山本政弘、上田良弘、宇野賀津子、小西加保留、吉崎和幸: HIV/AIDS 診療体制確立の推移 - 厚生科学研究「エイズ治療の地方ブロック拠点病院と拠点病院間の連携に関する研究」報告より - 日本エイズ学会誌 2(4):422, 2000.

3. 吉崎和幸、小池隆夫、佐藤 功、荒川正昭、河村洋一、内海 眞、白阪琢磨、高田 昇、山本政弘、上田良弘、小西加保留、宇野賀津子: 日本のエイズ、その医療体制の現状と問題点 日本エイズ学会誌 3(1): 31-38, 2000.

5. 内野悌司、兒玉憲一、高田 昇: HIV カウンセ

リングにおけるコミュニケーション技法の職種間比較の検討 日本エイズ学会誌 2(4):419, 2000.

6. 立浪 忍、福武勝幸、滝 正志、白幡 聡、三間屋純一、高松純樹、上田良弘、吉岡 章、高田昇、山田兼雄: HIV-1 感染血友病患者における年次死亡数の変化と CD4+細胞数の変動 日本エイズ学会誌 2(4):384, 2000.

7. 高田 昇: HIV 感染症治療の光と陰 臨床血液 41(10):963, 2000.

8. 白幡 聡、福武勝幸、瀧 正志、立浪 忍、三間屋純一、上田良弘、吉岡 章、高田 昇: 血液凝固因子製剤による HIV 感染者の健康調査、和解手続きに関する全国調査成績 日本エイズ学会誌 2(2):18-23, 2000.

9. Lay Myint, Teiichiro Shiino, Zene Matuda, Yoshiyuki Yokomaku, Masakazu Matsuda, Hanae Abumi, Akiko Okano, Tomoko Chiba, Noboru Takata, Satoshi Shirahata, and Wataru Sugiura : Involvement of Gag cleavage site mutations in Human Immunodeficiency Virus Type 1(HIV-1)Resistance to Protease Inhibitors. 日本エイズ学会誌 2(4):433, 2000.

[8] 講演会

高田 昇 : 広島市医師会エイズ相談研修会、広島医師会館 6 階第一会議室、2000 年 5 月 20 日

高田 昇 : 広島エイズダイアル総会、講演会、広島県健康福祉センター2000 年 5 月 28 日

Dr. Corklin steinhart エイズ講演会、Corklin Steinhart 「HIV associated wasting in the era of HAART」(高田 : 司会)、広大病院広仁会館大会議室、2000 年 8 月 24 日

高田 昇 : 川崎医大職員エイズ教育講演会、川

崎医科大学、2000 年 8 月 29 日

高田 昇 : いのちの電話エイズ講演会、広島 YMCA、2000 年 9 月 6 日

高田 昇 : 広島看護専門学校エイズ講義、「HIV 感染症・AIDS の疫学」、広島県立広島看護専門学校講堂、2000 年 9 月 20 日

加藤恭博 : 武田学園武田中学校講演会、「HIV 感染症ってなに?」、黒瀬文化会館せせらぎホール、2000 年 9 月 30 日

市川誠一 : 広島県地对協平成 12 年度エイズ講演会、「男性同性間の HIV 感染予防に向けて - 当事者との協働プロジェクト MASH 大阪」(高田 : 司会)、広島医師会館 3 階健康教育室、2000 年 10 月 5 日

高田 昇 : アジア地域エイズ専門家研修、「エイズ拠点病院での取り組みの実際」、広島大学医学部附属病院、2000 年 10 月 11 日

高田 昇 : 国立浜田病院職員研修会「エイズ治療の光と陰」、国立浜田病院、2000 年 10 月 18 日

加藤恭博 : 国療広島病院東広島地区医師会合同カンファレンス、「HIV 感染症の最近の知見」、国立療養所広島病院、2000 年 10 月 20 日

高田 昇、兒玉憲一 : 広島エイズダイアルエイズ電話相談研修、広島県健康福祉センター、2000 年 11 月 12 日

高田 昇、兒玉憲一、内野悌司 : 平成 12 年度広島県地对協エイズ医師研修事業、福山市民病院、2000 年 12 月 5 日

高田 昇、豊田佳枝 : 広島県看護協会エイズ研修会、広島県看護協会会館、2000 年 12 月 17 日、18 日

高田 昇、兒玉憲一、内野悌司 : 第 10 回四国ブロック・カウンセリング研修会、高松ホワイトホテル 2001 年 1 月 12 日、13 日

織田幸子 : 県立広島病院職員 HIV 研修会、「HIV 感染者との関わりの実際」、県立広島病院講堂、2001 年 2 月 2 日

高田 昇 : 徳島 HIV 研究会、徳島東急イン、2001 年 3 月 2 日

高田 昇：福岡 HIV シンポジウム、「最近のエイズ診療の進歩」、アクロス福岡 607 会議室、2001 年 3 月 17 日

高田 昇：岡山労災病院 HIV 講演会、岡山労災病院、2001 年 3 月 21 日

高田 昇：広島大学平成 13 年度入学生担当チューター勉強会、「エイズについて」広大西条キャンパス総合科学部東講義棟 1 階、2001 年 3 月 22 日

堀 成美：広島市医師会エイズ講演会、「エイズ 若者たちを前に医療者は何ができるか？」(高田：司会)、広島医師会館、2001 年 3 月 26 日

高田 昇、堀 成美、塚本弥生：広島大学医学部附属病院職員エイズ研修会、「エイズと包括的ケア」広島大学医学部附属病院第五講義室、2001 年 3 月 27 日

高田 昇：藤井病院エイズ講演会、「エイズについて」、リーガロイヤルホテル、2001 年 3 月 31 日

[9] 研修会

岡山 HIV 診療ネットワーク第 39 回研究会、岡山済生会総合病院西館 1 階会議室、2000 年 9 月 19 日

エイズ治療・研究開発センター (ACC) 研修、豊田佳枝、国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター、2000 年 6 月 2 日～6 月 9 日

エイズ予防財団カウンセリング研修会、高田、豊田、軽井沢、2000 年 6 月 15 日～6 月 17 日

ピア・カウンセリング基本的スキルの開発セミナー、豊田、北海道大学医学部附属病院、2000 年 8 月 4 日

エイズ予防財団カウンセリング研修会、西村裕、藤田啓子、軽井沢、2000 年 9 月 21 日～9 月 23 日

エイズ拠点病院医療従事者海外実地研修、豊田、サンフランシスコ、2000 年 10 月 7 日～10 月 21

日

エイズ拠点病院医療従事者海外実地研修、畝井浩子、サンフランシスコ、2000 年 10 月 14 日～28 日

エイズ予防財団カウンセリング研修会、畝井和彦、小田原、2000 年 12 月 7 日～12 月 9 日

中四国ブロック抗 HIV 薬服薬指導のための研修会、広島ガーデンパレス、2000 年 12 月 16 日、17 日

中国ブロックカウンセリング研修会、八丁堀シヤンテ、2001 年 2 月 3 日、4 日

中四国ブロック抗 HIV 薬服薬指導のための研修会、広島ガーデンパレス、2001 年 2 月 10 日、11 日

エイズ予防財団カウンセリング研修会、正司明美(山口県立大学)、井上秀樹(原医研外科)、中村真紀子(薬剤部)、小田原、2001 年 2 月 15 日～17 日

[10] 関連会議

第 4 回 HIV 感染症治療研究会、東京丸の内ホテル、2000 年 4 月 1 日

中四国エイズセンタースタッフミーティング、広大病院多目的室、2000 年 4 月 6 日

中四国エイズセンタースタッフミーティング、広大病院多目的室、2000 年 5 月 11 日

中四国エイズセンタースタッフミーティング、広大病院多目的室、2000 年 6 月 1 日

HIV 訴訟原告団、広島大学医学部附属病院院長との直接協議、広大病院、2000 年 6 月 5 日

エイズ日曜検査、広島県健康福祉センター、2000 年 6 月 11 日

ブロック拠点病院カウンセラー会議(喜花伸子)、国立大阪病院、2000 年 6 月 23 日

外来ミーティング、広大病院原医研内科カンファレンス室、2000 年 6 月 20 日

外来ミーティング、広大病院原医研内科カンファレンス室、2000 年 6 月 27 日

地对協 HIV 感染症委員会、広島医師会館 3 階
第 2 会議室、2000 年 6 月 28 日

ACC 看護実務者連絡会議（豊田佳枝）、国立国
際医療センター、2000 年 6 月 30 日

中四国エイズセンタースタッフミーティング、
広大病院多目的室、2000 年 7 月 6 日

外来ミーティング、広大病院原医研内科カンフ
ァレンス室、2000 年 7 月 18 日

外来ミーティング、広大病院原医研内科カンフ
ァレンス室、2000 年 7 月 27 日

中四国ブロック内拠点病院等連絡協議会、KKR
広島、2000 年 8 月 7 日

外来ミーティング、広大病院原医研内科カンフ
ァレンス室、2000 年 8 月 17 日

外来ミーティング、広大病院原医研内科カンフ
ァレンス室、2000 年 8 月 22 日

厚生省エイズ対策研究事業 HIV 感染症の医療
体制に関する研究班班会議、アルカディア市ヶ谷、
2000 年 8 月 23 日

地对協 HIV 感染症委員会、広島医師会館、2000
年 8 月 30 日

中四国エイズセンタースタッフミーティング、
広大病院多目的室、2000 年 9 月 7 日

抗 HIV 薬薬剤耐性研究会、ホテル国際観光、
2000 年 9 月 8 日

外来ミーティング、広大病院原医研内科カンフ
ァレンス室、2000 年 9 月 26 日

'00 エイズフォーラム広島、広島市役所本庁舎、
2000 年 9 月 29 日

外来ミーティング、広大病院原医研内科カンフ
ァレンス室、2000 年 10 月 3 日

広島県拠点病院 HIV 抗体検査、広島県庁本館、
2000 年 10 月 3 日

厚生省エイズ対策研究事業海外医療体制の分
担研究班会議（白阪班木村グループ）、東京駅ス
テーションホテル、2000 年 10 月 25 日

中四国エイズセンタースタッフミーティング、
広大病院多目的室、2000 年 11 月 2 日

外来ミーティング、広大病院原医研内科カンフ

ァレンス室、2000 年 11 月 7 日

外来ミーティング、広大病院原医研内科カンフ
ァレンス室、2000 年 11 月 14 日

中四国エイズセンタースタッフミーティング、
社会保険広島市民病院、2000 年 12 月 7 日

外来ミーティング、広大病院原医研内科カンフ
ァレンス室、2000 年 12 月 12 日

厚生省エイズ対策研究事業海外医療体制の分
担研究班会議（白阪班木村グループ）、東京大丸
12F ルビーホール、2000 年 12 月 13 日

ACC 看護実務者連絡会議（豊田）、国立国際医
療センター、2000 年 12 月 15 日

外来ミーティング、広大病院原医研内科カンフ
ァレンス室、2000 年 12 月 19 日

外来ミーティング、広大病院原医研内科カンフ
ァレンス室、2000 年 12 月 26 日

外来ミーティング、広大病院原医研内科カンフ
ァレンス室、2001 年 1 月 9 日

中四国エイズセンタースタッフミーティング、
広大病院多目的室、2001 年 1 月 11 日

外来ミーティング、広大病院原医研内科カンフ
ァレンス室、2001 年 1 月 16 日

薬剤耐性研究班班会議、ホテル国際観光、2001
年 1 月 19 日

厚生省エイズ対策研究事業 HIV 感染症の医療
体制に関する研究班班会議、KKR HOTEL
OSAKA、2001 年 1 月 23 日、24 日

中四国ブロック内エイズ拠点病院等連絡協議
会、KKR 広島、2001 年 1 月 24 日

外来ミーティング、広大病院原医研内科カンフ
ァレンス室、2001 年 1 月 30 日

中四国エイズセンタースタッフミーティング、
広大病院多目的室、2001 年 2 月 1 日

外来ミーティング、広大病院原医研内科カンフ
ァレンス室、2001 年 2 月 6 日

広島県保健医療計画検討委員会結核感染症対
策小部会、広島県庁本館、2001 年 2 月 7 日

外来ミーティング、広大病院原医研内科カンフ
ァレンス室、2001 年 2 月 13 日

外来ミーティング、広大病院原医研内科カンファレンス室、2001年2月27日

中四国エイズセンタースタッフミーティング、広大病院多目的室、2001年3月1日

平成12年エイズに関する中央運営協議会、生田義和（広島大学医学部附属病院院長）厚生労働省議室、2001年3月8日

HIV感染症の医療体制に関する研究報告会、東京主婦会館プラザエフ、2001年3月9日

今井班、木原班、白阪班合同班会議、東京主婦会館プラザエフ、2001年3月10日

外来ミーティング、広大病院原医研内科カンファレンス室、2001年3月13日

広島県エイズ拠点病院及び受療協力機関連絡会議、広島医師会館6階第1会議室、2001年3月14日