

シンポジウム 1

12月1日 木 15:50 ~ 17:50

第1会場 市民会館大ホール

## HIV/AIDS の臨床における最近の問題点

座長：松下 修三 熊本大学エイズ学研究センター  
杉浦 互 国立感染症研究所

HIV 感染症・AIDS 症例の治療に当たっては「治療の手引き」などのガイドラインを用いて治療がおこなわれ、発症阻止が得られています。しかし、治療が長期化するにつれ「薬剤耐性 ( drug resistance )」の問題と「長期毒性 ( long-term toxicity )」の問題に様々なレベルで直面することが多くなりました。耐性に関しては、その現状と対策に関して、特に新規感染症例における薬剤耐性ウイルスについて考えたいと思います。また、長期毒性については、治療の継続か中断か、または他の選択肢への変更かの判断、さらに重篤な副作用を見逃さないためにどのような検査が必要か、予防あるいは緩和治療は可能か、などの直面する問題について、米国の状況に学びながら考えたいと思います。多くの皆さまに参加していただき、活発な討論をお願いいたします。

---

## シンポジウム 1-1

---

### Current problems in management of HIV diseases

- A brief introduction of the symposium -

HIV/AIDS の臨床における最近の問題点 - イントロダクション -

松下 修三

熊本大学エイズ学センター

---

The advent of effective anti-retroviral combination therapy referred as HAART brought us a dramatic improvement of treatment outcome for HIV infected patients. Decline in the incidence of AIDS and death among HIV infected individuals has been observed. However, long-term treatment is required for many patients because of the stable persistence of HIV-1 in reservoir cells under current treatment. Long-term treatment is often associated with a variety of toxicities of anti-viral agents and may result in multi-drug resistance leaving few options for salvage therapy. In this symposium we focused on the issues of "drug resistance" and "long-term toxicity" to learn the current status in US and Japan and discuss what we can do in daily practice to prevent or minimize these problems.

## シンポジウム 1-2

---

### Changes in prevalence and patterns of drug resistant mutations in Japan-Summary of nationwide HIV-1 drug resistance monitoring study (1996 to 2004) in Japan

Wataru Sugiura

AIDS Research Center, National Institute of Infectious Diseases Japan

---

Highly active antiretroviral therapy (HAART) was introduced in Japan in 1997 and has been accepted as a standard treatment for HIV-1 since that time. As has been widely reported, HAART has improved the prognosis of the infection significantly. However, treatment failure due to antiretroviral drug resistance is a critical issue that must be overcome. In this presentation, we report a summary of our eight-year monitoring study of drug resistant HIV-1 in Japan.

Blood samples sent to the AIDS Research Center, NIID, for drug resistance genotyping from November 1996 to December 2004 were analyzed. Drug resistance testing was performed using in-house genotyping protocols. During the study period, 6396 samples were collected. The prevalence of nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) remained at 40 to 45% for the sequenced samples throughout the period. In contrast, the prevalence of protease inhibitor (PI) resistance jumped from 10% in 1996 to 35% in 2000. Subsequently, PI resistance frequency decreased in 2001 to 2002, and reciprocally the prevalence of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI) increased from 5% in 2000 to 15% in 2002. The data appears to reflect the availability and trends of anti-retroviral treatment in Japan. PI was approved in 1997, prescriptions increased thereafter, and the increase in PI resistance matched this progression. Subsequent changes in the prevalence of PI resistance and NNRTI resistance coincided with the availability of efavirenz, which was approved in 2000 and experienced increased use as a replacement for PIs in HAART. Our data indicates how easily the virus can acquire drug resistance and adapt to new drugs, and demonstrates the difficulty in overcoming drug resistance in today's therapeutic reagents.

---

## シンポジウム 1-3

---

### The evolution of transmitted drug resistance

Walid Heneine

Laboratory Branch, Division of HIV/AIDS Prevention, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA

---

The introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART) has resulted in a significant decrease in HIV and AIDS-related mortality and morbidity. However, these treatments can select for drug-resistant viruses which are associated with reductions in virologic suppression and clinical benefit. Drug-resistant HIV-1 is also transmitted to drug-naive persons and has been associated with poor treatment responses. In the absence of drug pressure, transmitted drug-resistant viruses gradually lose resistance mutations that confer high fitness cost as they evolve to more fit viruses. As a result, unusual resistance-related genotypes not commonly seen in treated patients may arise in the population. Viruses with unique patterns of thymidine analog mutations (TAMs) have now been identified in a substantial proportion of recently diagnosed persons. The impact of these unique genotypes on the evolution of drug resistance and treatment responses will be described. The finding that a majority of transmitted HIV are revertant viruses indicates that reversion of drug resistance mutations in untreated persons is common and highlights the need for more sensitive drug resistance assays. The recent development of new real-time PCR assays that are capable of detecting minority drug resistance mutations present at low levels (~0.1%) in plasma has provided an opportunity to determine if transmission of drug resistance is being underestimated. Data from testing transmitted drug resistant viruses for additional mutations by these sensitive assays will be described and will demonstrate the identification of new mutations that were missed by conventional sequencing. These findings imply that multi-drug resistant HIV-1 are transmitted more frequently than currently estimated, and suggest that sensitive drug resistant will play an important role in the surveillance of transmitted drug resistance.

## シンポジウム 1-4

---

### HAART-associated toxicities in AIDS Clinical Center IMCJ

Hiroyuki Gatanaga

AIDS Clinical Center International Medical Center of Japan

---

Highly active antiretroviral therapy (HAART) has brought about improved quality of life and extended survival in patients with HIV-1 infection. However, it seems impossible to expel HIV-1 from infected individuals and lifelong treatment appears indispensable for maintaining their immunological competence. Therefore, long-term safety should be pursued in antiretroviral therapy. Unfortunately, adverse effects have been reported with virtually all antiretroviral agents. Protease inhibitors (PIs) generally induce metabolic abnormalities, such as hyperlipidemia and hyperglycemia. Reverse transcriptase inhibitor (RTI) -associated adverse events are rather specific to each drug. Stavudine (d4T) was dropped out from first-line regimens because of its mitochondrial toxicities. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) is now prescribed to a growing number of patients, though one concern regarding use of TDF is its renal toxicity. Efavirenz (EFV), the only non-nucleoside RTI stated as a key drug in preferred regimens, is associated with central nervous system symptoms including headache, dizziness, and nightmare in a number of treated patients. Toxicities associated with the use of antiretroviral agents should be well understood and monitored adequately in following up the patients under HAART.

### Management of Long-term antiretroviral toxicity

Joel E. Gallant

Johns Hopkins University School of Medicine

---

Today's antiretroviral regimens are highly effective at suppressing viral replication and restoring immune function. However, long-term use of some antiretroviral agents is often associated with a variety of toxicities that can decrease quality of life or jeopardize the patient's health.

The nucleoside analog reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) are associated with a variety of long-term side effects, most of which are attributed to mitochondrial toxicity. The "d-drugs" (stavudine [d4T], didanosine [ddI], and zalcitabine [ddC]) all cause peripheral neuropathy, a progressive sensory neuropathy that can lead to chronic pain and disability if not reversed. The thymidine analogs, d4T and zidovudine (ZDV), and possibly also ddI, are associated with loss of subcutaneous limb and facial fat (lipoatrophy), a complication that is especially feared among patients. Mitochondrial toxicity can also result in elevations of serum lactate, including life-threatening lactic acidosis, often accompanied by hepatic steatosis. A syndrome of ascending motor weakness, referred to as HIV-associated neuromuscular weakness syndrome, has been recently reported, mostly in patients treated with stavudine. Stavudine, and possibly also zidovudine, may also increase cholesterol and triglycerides. Abacavir, tenofovir, lamivudine, and emtricitabine, are not believed to cause mitochondrial toxicity. In fact, the most effective way to manage or prevent these toxicities is to switch to one of these agents. Abacavir has no known long-term toxicities, though the abacavir hypersensitivity reaction can occur in 5-8% of patients starting therapy with this agent. Tenofovir is also well tolerated, though it has been associated with nephrotoxicity, especially in patients with baseline renal dysfunction. Neither lamivudine nor emtricitabine is known to have long-term toxicity.

The non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) are quite safe for long-term use. Most of their side effects occur within the first few weeks of therapy, including neuropsychiatric side effects or rash with efavirenz, and hepatotoxicity or rash with nevirapine. Efavirenz is more likely to cause hyperlipidemia than nevirapine, although the effects on lipids are less pronounced than with most protease inhibitors.

Most protease inhibitors (PIs) have metabolic toxicities that have been well described. These include hyperlipidemia, with elevations of serum cholesterol and/or triglycerides, and insulin resistance, which may lead to hyperglycemia or overt diabetes in some cases. PIs have also been blamed for "fat accumulation," the manifestations of which include dorsocervical fat pads ("buffalo hump"), gynecomastia, intra-abdominal (visceral) fat accumulation, and peripheral lipomatosis. It remains unclear whether this is a direct side effect of PIs or whether it is a

---

secondary effect resulting from other metabolic side toxicities. Not all PI result in the same frequency of metabolic toxicities. Atazanavir, for example, does not appear to cause hyperlipidemia or insulin resistance. Hyperlipidemia can be treated with either HMG-CoA reductase inhibitors ("statins"), which are preferred for elevations of LDL cholesterol, or fibrates, the drugs of choice for isolated hypertriglyceridemia. Because the mechanism of hyperglycemia is insulin resistance, it should be treated with insulin sensitizing agents such as metformin or thiazolidinediones rather than insulin. Fat accumulation may improve with low fat diet and aerobic exercise, and there may also be a benefit with metformin in patients who also have insulin resistance. Switching drugs appears to be more beneficial for the management of metabolic disturbances than for fat accumulation.

## HIV 検査・相談の現状と今後のあり方

- より受けやすく、より効果的に -

座長：今井 光信 神奈川県衛生研究所  
市川 誠一 名古屋市立大学看護学部

1990年代後半、HAART の導入によりエイズ治療は大きく進展したが、新規のエイズ患者発生は未だ増加傾向にある。エイズ患者が増加している背景としては、早期に HIV 検査を受けることができないこと、検査で陽性と判明した受検者が容易に医療機関を受診できないことなどが考えられる。

わが国では全国の保健所においてエイズ相談窓口が設置され、エイズ予防法施行後には無料・匿名の HIV 抗体検査が導入されている。保健所のエイズ相談および無料・匿名 HIV 抗体検査の件数は1990年代初めにピークを示した後1990年代半ばまでに激減し、その後はほぼ一定の件数で推移している。近年、HIV 検査については「受けやすい検査体制」が言われ、保健所等では HIV に一部の性感染症検査を加えた検査の提供、地域によっては夜間、土曜・休日の HIV 抗体検査の増設、スクリーニング検査で判定が短時間でできる迅速検査を導入した即日検査などが登場している。また公的機関に代わって民間団体（NPO）が受託して行う土曜/休日検査体制、啓発イベントと平行して実施する臨時 HIV 抗体検査などが見られている。受検者にとっては多様な検査体制が提供されつつあるといえるが、エイズ患者報告例が増加していることから、早期検査および早期受診としての役割が果たされているかについては未だ改善の余地があるものとする。

受検者は、検査を受けることを決断するまでの間、検査を受けている間、結果を知るまでの間、結果を聞いた後など、それぞれの時点で様々な不安を抱えているものと思われる。受検者にとって自身の健康管理（第1次予防、第2次予防）の機会となることが検査の目的であり、検査を実施するにあたっては、受検者の心理状況に対応した支援体制を整備して望むことが必要と考える。

以上の観点から、本シンポジウムでは、わが国の HIV 抗体検査の現状と課題、保健所における即日検査導入の効果と課題、NPO による無料匿名検査の成果と課題、HIV 抗体検査と医療機関連携、受検者からみた検査体制、などについて話題提供し、受検者にとって有用な検査・相談体制および検査・相談機関の果たすべき役割について整理したい。



## シンポジウム 2-1

### HIV 検査体制 - 現状と課題 -

今井 光信

神奈川県衛生研究所

昨年新たに報告された HIV 感染者数は748、患者数は366と年々増加しており、また、発症して初めて HIV 感染の分かった患者の占める割合が全報告数の33%と高いことから、HIV 検査・相談をより受けやすく、またより効果的にしていくことの必要性が極めて高いものとなっている。また、HIV 検査体制を考える上でのもう一つの重要な側面として、献血者中の HIV 検査陽性件数が年々増加し続けており、2003年には NAT 検査のウインドウ期間にあたる献血による輸血後感染例が確認されるなど、血液の安全確保に関わる課題がある。

HIV 検査体制の構築に関する研究班では、より受けやすい HIV 検査・相談体制を構築するため、その試みの一つとして HIV 即日検査の試験的導入とその普及のための研究を行ってきた。栃木県南健康福祉センターにおいて、HIV 即日検査の試験的導入を行った結果、HIV 検査・相談の受検者数は、導入前に比べ2003年には3.5倍に、また2004年には6.3倍に増加するなど、受検者増に即日検査の導入は極めて有効であることが明らかになった。また、民間クリニックにおける HIV 即日検査（有料）についても、ホームページ「HIV 検査・相談マップ」に掲載し、その動向について検討した結果、2004年には12ヶ所の民間クリニックで10485件の検査が実施され、41件が陽性であった。有料ではあっても即日検査に対する需要が高いこと、また、医療機関における HIV 検査が保健所等 HIV 検査を補完する上で極めて重要な役割を果たし得ることが明らかとなった。これらの成果に基づき、「保健所等における HIV 即日検査のガイドライン」の作成（2003年）および改訂（2004年）を行い、HIV 即日検査の普及とその質の向上に努めている。今回は、HIV 検査体制研究班が行っているこれら研究について紹介し、HIV 検査・相談体制のあり方や、現在および今後の課題について共に考えてみたい。

---

## シンポジウム 2-2

### 江戸川保健所における HIV 即日検査の導入の背景とその現状

安成 律子

江戸川保健所

---

保健所の HIV 検査は性感染症を予防するための行動を考える機会、相談の場と位置づけ、リスク軽減のための情報提供や必要に応じて医療機関を紹介している。平成15年までの検査実績は受検者が低迷し、予防啓発の機会に乏しいことが課題であった。そこで、20代から40代の働き盛り世代や10代の若者が利用しやすい検査体制づくりを目的として、検査方法を従来の EIA 法に加えてイムノクロマト法による即日検査を導入し、受検者が選択できるようにした。また、より利用しやすい時間帯へ変更した。検査・相談にはアンケート・リーフレットを活用し、即日検査陽性者（判定保留）への医師、保健師による細やかな対応を徹底した。広報にはインターネットや携帯サイト（区ホームページ、HIV 検査相談マップ、API ネット）を活用した。

その結果、平成16年4月から平成17年3月までの1年間（22回）の受検者数は1,595人（前年度の10倍）に著増し、このうち即日検査を1,460人（91.5%）に実施した。即日検査導入後は新聞、雑誌、TV等の様々なメディアに取り上げられ予想以上の増加となり、受検者の潜在的な需要の高さが明らかになった。アンケート調査では保健所管外（区外）の受検者は79.9%を占め、そのうち都外が40.6%であった。

即日検査の陽性者は「判定保留」として、従来の EIA 法を実施し、陽性者は WB 法による確認を行った。対応については、問診時に判定保留について説明し、医師が判定保留を伝える際には問診を行なった保健師が同席して1週間後の結果返却（告知）まで電話相談や面接等の相談を気軽に行なえるようにしている。懸念された即日検査偽陽性率は低く（0.4%）十分な対応が可能であった。

保健所の即日検査導入により受検者の増加が期待されるが、これに伴う情報提供や相談・支援体制の充実が必要であると思われる。今後、検査後のカンファレンスやアンケート等による事業評価に基づいて、地域での普及啓発を広く展開していく手がかかりとしたい。

---

## シンポジウム 2-3

### 大阪土曜日常設検査事業における検査体制 - 検査体制構築の成果と課題 -

岳中 美江

NPO 法人・チャーム

大阪土曜日常設検査は大阪府・市から NPO 法人 CHARM が受託し 2002 年 10 月より運営している無料匿名 HIV 検査事業である。大阪市梅田近辺にて毎週土曜日 14～17 時を受付時間とし、2004 年 4 月よりクラミジアと梅毒検査も追加して実施している。当検査事業では、感染予防対策における検査相談事業の役割を、匿名性を保つことや正確な検査結果を提供することを前提として、リスク軽減を目指した行動変容、また医療ケアへ繋がる機会を提供することと捉えている。誰もが批判されることなく安心して利用できる環境を整えると共に、検査前の情報提供を確実にすること、感染リスク軽減のための行動変容を支援する相談の機会を提供すること、必要に応じて他機関へ効果的に紹介することを目標とし体制を築いてきた。来場者全員に配布し任意に記入してもらった質問紙の回答や紹介医療機関に返信依頼をしている受診回答書などにより受検者動向の把握や事業評価を行っている。

年間受検者数は 2002 年 159 名（平均 14.5 名/回）、2003 年 1227 名（平均 24.5 名/回）、2004 年 1925 名（平均 39.3 名/回）、2005 年 7 月末現在 1213 名（平均 41.8 名/回）と、年々増加傾向にある。当検査の受検者数は、大阪府受検者総数の、2003 年 18%、2004 年 27%、2005 年 6 月末現在 29%となっている。質問紙の回答から、2003 年と 2004 年の感染不安要因及び性別の割合はほぼ同じで、異性間・男性約 48%、異性間・女性約 26%、同性間・男性約 20%、同性間・女性 1%未満であった。また滞日外国人の利用も増加しており、限られた言語のみではあるが、必要に応じて母語でサービスを受けられるようにしている。質問紙記入の出来ないことが多いため、そのニーズ把握も今後の課題である。

当検査事業では 1 週間後に結果を知らせているが、2003 年受検者の 98%、2004 年受検者の 99%と受取率は高い。HIV 抗体陽性数は、2002 年 2 名、2003 年 10 名、2004 年 20 名で、医療機関紹介率は 100%だが、受診回答書返信率は 53%である。早期発見・受診の機会を提供できていることは示唆されるが、返信率が低い理由を検討し改善する必要がある。個別相談利用件数は、2002 年 54 件（平均 4.9 件/回）、2003 年 203 件（平均 4.1 件/回）、2004 年 305 件（平均 6.2 件/回）、2005 年 7 月末現在 198 件（平均 6.8 件/回）と相談希望者が増加傾向にあり、それを担う人材育成が現在の課題であるが、個室数不足の問題も残されている。

土曜日に無料匿名検査が受けられることや検査時相談のニーズは明らかになってきているが、HIV 検査に関わるためにトレーニングされた人材の不足が大きな課題である。また、受検者の増加に伴い、待ち時間の延長や他の受検者と顔をあわせることについての評価が落ちてきている。今後更に質の向上を図り、感染予防対策における効果的な抗体検査を運営するためには、サービス提供に関する具体的なガイドラインや人材育成体制の構築が必要である。利用者増加傾向にある現状を考慮すると、利用者のニーズに即した検査環境を設備するため、地域の他検査機関や HIV 関連団体との連携の強化も重要であると考えられる。

---

## シンポジウム 2-4

### 臨床の現場から - 無料匿名検査における医療連携とは (無料匿名検査における告知後の医療連携とその役割について)

山元 泰之

東京医科大学臨床検査医学科

---

本院における過去1年間(2004/7~2005/7)の新規HIV患者受診者数102名のうち、無料匿名検査経由の受診者数は42名であった。42名中38名は南新宿検査相談室よりの紹介受診で、ほか4名は診療所におけるHIV即日検査で判明した症例であった。南新宿検査相談室経由の来院者において告知から来院までの経過日数の中央値は10日(2-102, n=33)であり1例をのぞき遅滞なく受診されている。同検査室においての告知前後のガイダンスが的確になされているため初回受診、経過観察ともにスムーズに移行する場合が多い。一方診療所におけるHIV即日検査で判明した4例のうち2名は非専門医による検査・告知であり、相対的に初診時における当院でのオリエンテーション時間を長く要した。しかし知識面の情報欠如は、初診日までにインターネット等により補強されることも多く、非専門医によるHIV即日検査の阻害要因とはならないと思われた。

南新宿検査相談室経由の受診者38名のうち13名(34%)が検査時にHIV感染症あるいはSTDの徴候を有し他の医療機関を受診中であった。また無症候だが、性的接触を持ったパートナーがHIV陽性と判明したために受検した例が4名存在した。これら17名(45%)は、経済的理由から同検査室を選んだと考えられ匿名性を重視しているわけではないと思われる。今後、受検者は増大し続けるのは確実であり、上記事由のような検査希望を医療機関で受検可能にするような自己負担金の軽減措置が必要であろう。

無料匿名検査は受検者にとって非連続な事象であり、土日検査あるいはHIV即日検査という形で受検のハードル軽減の試みもなされている。しかし感染者は陽性判明後に実名化され、連続的な受診を要求される。多くの専門医療機関は、診療日・時間の制約などユーザーフレンドリーとは言えない実態にある。今後は受診の容易な診療所などの確保・提携など受療環境の改善を確立していかなければ、現行匿名検査システムそのものに行き詰まりをもたらす可能性もあると思われる。

## シンポジウム 2-5

### 当事者の視点から見た検査

長谷川博史

日本 HIV 陽性者ネットワーク・ジャンププラス代表

最近の HIV 抗体検査受検者のなかに、陽性告知を受けたにも関わらず長期にわたり医療機関を受診していない、治療に関する関心が極端に低い、治療開始後の中断・脱落、等の傾向が目立ってきた。また、定期受検を行いながら陽性への転換を見る例も相変わらず見受けられる。この背景には検査前後のカounselingを含め、HIV 抗体検査の体制そのものが十分な機能を果たしていない可能性がある。

いっぽう、迅速検査を初めとする検査の利便性を改善することによりアクセスの拡大が進められる中、受検者に対する情報提供やカounselingを初めとする支援サービスの提供は立ち遅れている。

現在の検査体制は1980年代後半に形成されたものであるが、陽性者数の増加、一部受検層における HAART の意義の誤認や曲解などといった受検者側の変化に対して、検査提供側は十分に対応していない。特に、受検者の性的健康増進というニーズに対して従来の検査体制が応え得たかについては大いに疑問が残る。

抗 HIV 検査は、社会防衛的視点からではなく、受検者の人格、とりわけセクシュアリティを尊重し、多様な個人がより健康であるために行われる受検者本位の検査であることが求められている。ここでは VCT ( Voluntary Counseling Test ) に加えて、陽性者への確実な医療機関への連携や陰性者に対する予防行動変容への働きかけなどが確実に行われなければならない。このような検査環境の質的向上において受検者の視点は不可欠である。

そこで、これまでの HIV 陽性者支援活動や当事者運動を通して得られた知見に基づき、改めて健康増進効果の高い検査のあり方について提言を行う。

---

シンポジウム 3

12月1日 木 13:10~15:10

第4会場 交流会館ホール

---

## HIV 1とHTLV 1: ベンチからベッドサイドへ

座長：満屋 裕明 熊本大学大学院医学薬学研究部

松岡 雅雄 京都大学ウイルス研究所

## シンポジウム 3-2

### 細胞傷害性 T 細胞による HIV-1 感染細胞の認識と HIV-1 の逃避機構を探る： ベッドサイドからベンチへ、そしてベンチからベッドサイドへ

滝口 雅文

熊本大学エイズ学研究センター・ウイルス制御分野

HIV-1 の細胞傷害性 T 細胞 (CTL) からの逃避機構としては、1 CTL が認識するエピトープ部位の変異による認識傷害もしくは抗原提示能の傷害、2 Nef による HLA クラス I 分子の細胞表面からの downregulation による抗原提示能の低下、3 HIV-1 特異的 CD8 T 細胞の分化異常による細胞傷害活性の低下あるいは喪失などが、報告されている。しかしながらこれらの研究の多くが in vitro の研究であり、また患者の解析が不十分であるため、提案されている機序がそれぞれの HIV-1 感染者で、実際どの程度 HIV-1 の逃避に関与しているのかは明らかでない。

今までのほとんどの研究は、テトラマー結合細胞数やサイトカイン産生細胞数を調べることにより、患者の末梢血中の HIV-1 特異的 T 細胞の数を明らかにするか、エピトープペプチドを結合させた標的細胞に対する細胞傷害活性を調べることにより、その患者の免疫状態を推定していた。しかしながら患者の体内では、免疫細胞は HIV-1 感染細胞を認識し免疫反応を起こしており、単に CTL の数やエピトープペプチドを結合させた標的細胞に対する細胞傷害活性を見ている今までの方法では、患者体内の HIV-1 に対する免疫応答を明らかにしているとは言いがたい。そこで、我々は、より正確に患者の免疫状態を把握するために、HIV-1 をヒト CD4 T 細胞に感染させ、これを用いて CTL による細胞傷害活性と HIV-1 増殖抑制能を測定する方法を確立した。これにより生体での反応に近い状況下で、特異的 CTL の HIV-1 感染細胞の認識と、HIV-1 の増殖の抑制を調べることが可能となった。さらにテトラマーを用いて、その能力を正確に明らかにできた T 細胞を検出し、また患者に感染しているウイルスのシークセンス解析によりエピトープ部位の変異が患者体内でおきているかを調べることにより、患者体内での HIV-1 と免疫系の攻防を明らかにした。

本シンポジウムでは、このような方法を用いて最近我々が明らかにしてきた HIV-1 感染者での HIV-1 の細胞性免疫からの逃避機序の解析に関する研究を紹介し、その成果を患者の治療にフィードバックしていく可能性に関して議論する。

---

## シンポジウム 3-3

### 成人 T 細胞白血病の発症予防と免疫治療の展望

神奈木真理

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科免疫治療学分野

---

ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型 (HTLV-I) 感染者の一部は成人 T 細胞白血病 (ATL) を発症する。現在、献血者や妊婦を対象に感染告知が行なわれているが、ATL 発症リスク診断や発症予防方法は確立されていない。疫学的には、HTLV-I 母子感染と高プロウイルス量が ATL 発症と関連する因子として挙げられている。ラットを用いた動物実験では、母子感染の主経路である経口感染が HTLV-I 特異的 T 細胞の低応答性とプロウイルス量の増加を招く。このラットの HTLV-I 特異的 T 細胞応答を回復させるとプロウイルス量は低下することから、宿主免疫が生体内での HTLV-I 感染細胞増殖を制御していると考えられる。これらの観察は、HTLV-I 特異的 T 細胞の低応答性は、疫学的発症リスクと因果関係を持つ免疫学的 ATL 発症リスクと位置づけられることを示している。従って、HTLV-I 特異的 T 細胞応答を指標に感染者の中から ATL 高危険群を割り出し免疫回復の手段を講じることが、今後の ATL 発症予防の有効な方向性であると考えられる。

HTLV-I 感染細胞はアポトーシス抵抗性と増殖性を有するが、これらの細胞が悪性化するには長期に渡る多段階の過程が必要と思われる。どの段階まで HTLV-I 特異的 T 細胞応答が感染細胞を制御可能であるのかは想像の域を出ない。生体内でのウイルス発現状態についても議論がある。しかし最近、造血幹細胞移植により寛解を得た ATL 症例で、HTLV-I Tax 特異的細胞傷害性 T 細胞 (CTL) 応答が低レベルから高レベルへと極端に転換する場合があることが分かった。このことは、少なくともこれらの ATL 患者生体内で Tax の発現があることを意味する。ATL 症例の約半数では ATL 細胞は Tax 発現能を保持しており、Tax 特異的 CTL は試験管内で数時間培養した ATL 細胞を殺すことができる。また、動物モデルでは、Tax の DNA ワクチンやペプチドワクチンが抗腫瘍効果を誘導する。従って、Tax 発現能を保持する ATL 症例に対しては免疫療法の開発余地は充分に残されている。この開発のためには ATL 患者における免疫抑制機序をさらに解明しこれを解除する必要がある。



## シンポジウム 3-4

### HTLV-I 感染からキャリア状態へ至る分子機構

松岡 雅雄

京都大学ウイルス研究所附属エイズ研究施設

ヒトレトロウイルスであるヒト T 細胞白血病ウイルス (HTLV-I) とヒト免疫不全ウイルス (HIV) は調節遺伝子により、そのコピー数を増加させるが、その戦略は大きく異なる。HIV は調節遺伝子の作用により極めて巧妙に複製を行い、膨大な数のウイルス粒子を産生するのに対して HTLV-I は感染細胞を増加させるという戦略を取っている。ヒト T 細胞白血病ウイルス (HTLV-I) は Glucose transporter 1 を受容体として感染するが、その感染には細胞間の接触が不可欠である。すなわち感染細胞が体内に入ると非感染細胞と接触しウイルス学的シナプスを形成し、preintegration complex が非感染細胞へと移入される。HTLV-I では遊離ウイルスが体内で存在せず、また試験管内での感染効率も極めて悪い。このように感染成立に感染細胞を必要とするため HTLV-I は tax を始めとする調節遺伝子により感染細胞を増やすという戦略を取っている。NOD-SCID/common gamma chain ノックアウトマウスに正常人リンパ球を移入すると T リンパ球の増殖が起こる。この時にマイトマイシン C で処理した MT-2 細胞を同時に移入し HTLV-I の感染を成立させると感染細胞の著しい増加が認められる。感染細胞の増殖はクローナルであり、キャリアで認められる増殖様式に類似している。またキャリアと同様にマウス体内で感染細胞の tax 遺伝子発現は抑制された状態となっているが、試験管内へ移すことにより発現の増加が認められる。HTLV-I 感染細胞の増加は逆転写酵素阻害剤で阻止されることから、ウイルス複製が感染細胞の増加の必須因子であることがわかる。しかし、感染後、時間をおいて逆転写酵素阻害剤を投与すると感染細胞数の増加はコントロールと差がなく、感染初期に感染が拡大した後は感染細胞のクローナル増殖が感染細胞を増やす主体となることを示している。キャリアの解析から感染細胞はウイルス抗原の発現が少ない細胞が生体内で選択されていることが示唆されている。これは宿主免疫機構からの選択圧によるものと理解される。

HTLV-I が感染細胞のクローナル増殖によりコピー数を増加させるという戦略を取ったために、その副産物として成人 T 細胞白血病という“がん”を起こすに至ったと考えられ、感染細胞の増殖抑制は発症の阻止、ATL の治療へと繋がる可能性がある。

## 薬害エイズ問題から見えてくるもの

### - 医療安全の視点からの検証と教訓 -

座長：三間屋純一 静岡県立こども病院

田口 博昭 熊本大学文学部

1979年以降1427名の血友病患者が HIV に感染し、2004年の時点で既に572名の方が死亡されている。この事実を重く受け止め昨年静岡で開催された第19回日本エイズ学会において会長シンポジウムとして「HIV 感染症と血友病 - 回顧と展望 - 」を取り上げた（日本エイズ学会誌 VOL.7 No.2 2005 掲載）。医療、マスコミ、司法、元原告、社会学、患者友の会および元支援者の視点より様々な意見や提言がなされたが、時間的な制約もあり十分な議論がなされたとは言い難く、特に会場の参加者との討議が不十分であった事は否めない。学会終了後シンポジウムの内容につき賛否両論様々な意見がよせられた。再発防止のためには医療安全における危機管理体制を確立することが重要である。今回我々が経験したこの薬害エイズ問題はその意味でも多くの教訓を与えてくれているものと確信している。その為にも更なる検証が必要であり、決して風化させてはならない問題であろう。1982年より当事者として深くこの問題にかかわってこられた郡司氏、川田氏、白幡氏および司法ならび社会学の立場からこの問題に取りくんでこられた徳永氏、栗岡氏らにはシンポジストとして、それぞれの立場から、何が教訓としてえられたか、それを今後に生かすには何をすべきか、前向きな発言と提言を頂く予定である。

## シンポジウム 4-3

### 社会学と薬害 HIV 事件の調査

栗岡 幹英

奈良女子大学文学部

私たちは、この国を震撼させたこの社会問題について、2002年から調査を行っている。その結果の一部をウェブで公開 (<http://160.11.113.44/yakugai-hiv/index.html>) しながら、さらに調査を重ねているところである。

これまで、この問題についての社会科学研究は、加害者の責任を問う法学的議論や、被害状況を調査し、救済のあり方を探る社会調査などのかたちでおこなわれてきた。これらと区別される私たちの調査の基本的なスタンスは、生じた事柄を関係した当事者に語ってもらう、というところにある(聞き取り調査)。この方法について、当事者の語りはいわゆる「客観的事実」からほど遠いのではないか、との危惧が寄せられることもある。しかし、純粹無垢な「客観的事実」などはなく、私たちの知り得る事柄はすべてある枠組みのなかで意味を持たされて存在する。「事実」が特定の立場や利害に汚染されることを怖れるよりは、各々の当事者がどのような物語のなかでどのように位置づけて彼らの「事実」を語るのかを、私たちはまず聞き取りたい。

このような作業を可能にするために、私たちは「産官学の癒着」という聞き慣れた枠組みを一度捨ててみることにした。

言うまでもなく、社会学は実証科学の一つに位置づけられる。つまり、事実を認識する学であって行動指針を提案することはむしろ禁欲されてきた。加えて私たちの方法は、直ちに政策を提言するという活動からはかなり隔たったところで実践されている。かつまた、私たちが実際に話を聞いている関係者の方は多くもなく、またすべての立場を網羅できているわけでもない。むしろ、まだ緒に就いたばかりである。だから、今日この段階で、きわめて多様な立場の人々が関わったこの事件について、「教訓を引き出す」にはほど遠いと言わざるを得ない。しかし、その不十分な調査のなかでも、印象に残ったことはいくつかある。

第一に、この事件を日本の薬害の歴史のなかでどう位置づけるか、という問題である。ある立場からは、被害者からどんなに批判されようと、これは薬害ではなく不可避の事故であった。この見方には、一定の妥当性があるだろう。事件の推移を眺めたとき、この国に置いても感染被害をゼロにとどめることは不可能だったように見える。しかし、もちろん1400名を超える感染被害者やさらに二次感染者を出すという被害状況の全体は、上のような発言で正当化できないだろう。この事件を薬害の歴史に位置づけることで見ておくべきことがあるように思う。

第二に、この事件は、血友病治療が自己注射や包括医療の導入によって活性化したまさにそのときに生じた。この時代に、人々の思想行動は、公害などの環境問題やオイルショックなど資源問題に直面して「無限の進歩」から「持続可能な社会」へと向かいつつあったが、こと医療に関しては、臓器移植や生殖医療など高度先端医療革命がまさに始まろうとしていた。米本良平によれば、これは70年代に残された医学研究のフロンティアに研究費が再投入された結果生じたものであった。濃縮血液

---

製剤の技術は一方で生産単位と設備を巨大化して効率を追求する旧来の生産拡大の方法を踏襲しているのだが、いずれにせよこのような社会状況のもとで生じた事件であることを忘れるべきでない。

第3に、この事件は、それまで同様の立場にあった人々のあいだに深い亀裂をもたらした。医師と被害者のあいだの確執は置くとしても、血友病の患者会の一部は機能を停止し、感染被害者と非感染血友病患者とのあいだに溝が生じたケースもある。また、医師同士のあいだにもこの問題をめぐる潜在的な亀裂が生じ、医師がこの問題について語りたがらなかった理由の一端となったようにも見える。そのなかで、一部の医師は患者の信頼をつなぎ止めていたことも事実である。これらの人間関係の有り様は、まさに社会学が関心を持つところであり、私たちが聞き取りのなかで特に耳を澄ませていることのひとつである。

社会科学の常として、単純明快でわかりやすい発言にはなりにくいことをお断りしつつ、これらの問題について考えることの一端を述べてみたい。

最後に、ここで述べたこと、またシンポジウムの当日に述べることは、私たちのチームとしての見解ではなく、私個人のものであることを強調しておく。

## シンポジウム 4-4

### 薬害回避への提言 - 医療者の立場から -

白幡 聡

産業医科大学小児科

2005年8月6日から12日までオーストラリアのシドニーで第20回国際血栓止血学会が開催され、血友病を直接とりあげた演題が160題近く発表された。その中の3分の1以上は治療に関するものであり、中でも、血友病止血治療で最大の難関であるインヒビター（輸注された第Ⅷ因子や第Ⅸ因子を速やかに破壊する抗体）ができた患者の治療と、インヒビターの発生を回避するための対策に関心が集まった。インヒビターの発生を回避するためには、できるだけ治療開始を遅らせた方がよいが、関節症の予防にはできるだけ早く開始した方がよい、出血時投与より定期投与の方ができにくい、遺伝子組換え製剤より血漿由来製剤とくにフォンヴィレブランド因子を含有する製剤がよい、などの成績が発表された。現在、先進国では多くの国が最初に使用する製剤としてウイルス感染のリスクが低い遺伝子組換え製剤を勧めているのに対して、インヒビターのことを考えると血漿由来製剤の方がよいかもしれない。これについては、後年、結論が出るのであろうが、現時点で「血友病と診断されたばかりの家族にどのように説明すればよいのか？」戸惑いつつ帰国した。1983年から1985年にかけてのHIV感染への対応について、血友病患者にもたらしたインパクトの大きさに差があるものの、客観的証拠がない段階での判断を要求される医療者の立場に共通した課題である。

血友病患者のHIV感染を「官・産・医の癒着」という単純な構図だけでとらえることができないこと、後年に得られた知識で当時の状況を批判しても新たな薬害の防止にはつながらないことは、すでに昨年のシンポジストが述べている通りで、あらためてここで繰り返さない。しかし、我々は、西田氏の指摘した通り、多くの判断ミスを犯したことは事実である。その中には、今から考えればということもあるし、当時の状況でも、ということもある。今回のシンポジウムでは、その反省の上に立って、医療者はどのように意識改革をし、どのようなシステムを新たに構築していくべきかを、わが国全体の方針決定への係わり方と、ひとりひとりの患者・家族へのかかわり方に分けて（勿論、共通する部分もあるが）私の考えを述べてみたい。

---

## シンポジウム 4-5

### HIV 問題から何を学ぶべきか

郡司 篤晃

聖学院大学

---

#### 1. はじめに

私は1982年8月から1984年7月まで、厚生省薬務局生物製剤課長職にあった。当事者として、当時の社会情勢、特に血液事業の国内外の情勢下で、わが国がどのように対処してきたかを述べる。わが国を支配したジャーナリズムの AIDS の議論は非常に偏った視点で行われた。問題の本質を見誤れば、本質的な対策は立てられない。事実を整理すると共に、とるべき対策について私見を述べ、学会での議論に資することを望みたい。

#### 2. 国際的視点から見た構造問題

1975年、WHO 総会の決議は、売血を否定し、各国が献血で必要な血液を確保すべきであると決議した。しかし、アメリカは赤十字が血液事業を独占することを独占禁止法違反とし、その後アメリカの血液製剤企業が世界の製剤市場を独占した。ちょうどその頃、アメリカで同性愛が流行し、結果的には彼らが開発した濃縮製剤とともに、HIV を世界中に輸出してしまった。

#### 3. 日本における構造的な問題

日本は血液事業を日本赤十字社が独占していた。しかし、抗血友病因子製剤では製造ライセンスがなかったので、献血による濃縮製剤の製造はできなかった。血液製剤企業は製造技術を持っていたが、原料は国内からは得られなかった。

濃縮製剤は画期的な新技術として、1982年には自己注射が保険収載され、患者の QOL は著しく改善され、患者及び医師に歓迎された。そのため、濃縮製剤のほぼ95%がアメリカからの輸入となった。

日本の献血は200ml の全血献血のみで、需要が成分によって著しく異なったため、血漿は不足する一方、赤血球は大量に廃棄されていた。

#### 4. HIV の侵入と行政の対応

1982年の暮れ、村上省三氏から私宛てに私信と2、3の文献が届けられ、アメリカにおける奇病の流行をはじめ知った。数百人の患者の中に血友病の患者が3人ほど含まれていた。血液等を介する感染症の可能性があらわれたので、血液事業研究費で研究班を組織し、1 日本にはエイズの患者はいるのかどうか、2 エイズのリスクを評価し、3 血友病の治療法を変更すべきかどうか、を検討してもらうことにした。

その結果、1983年の時点ではわが国にはアメリカで見るとような典型的な AIDS 患者は出ておらず、帝京大学の1例のみが AIDS を疑われた。

研究班にはクリオへの回帰を尋ねたが否定された。患者団体からも治療法を後退させないよう陳情

---

があった。

加熱製剤については、B型肝炎対策としてはワクチンができていたので、AIDS対策としては迷うところだったが、最終的には加熱製剤に取り組むことになった。

#### 浮かびあがってきた姿と諸々の見解

1983年の5月のScience誌にAIDSの本体に関するはじめての基礎医学的な論文がR.C.GalloらとMontagnierらによって発表された。

1984年4月にGalloらがビルスを同定したと発表し、その正式な論文は5月のScienceに掲載された。AIDSの本体はHTLVの変異株であり、検査法が確立できた、というものであった。これから、検査試薬の製造承認がだされ、疫学研究が進むだろうと思われた。

私は6月に異動となった。加熱すれば血液事業としては十分だと思ったので、後任者には血液事業の構造問題に取り組んでほしいと引き継いだ。

#### 6. 我々は何を学ぶべきか？

安部英氏に関する東京地方裁判所の判決文は「エイズと血液製剤の関係は、時間的にも空間的にも相当の広がりを持つ問題であった。(中略)本件は、未曾有の疾病に直面した人類が先端技術を駆使しながら地球規模でこれに対処するという大きなプロセスの一断面を取り扱うものである。したがって、その検討にあたっては、全体を見渡すマクロ的な視点が不可欠であるが、それと同時に、時と所が指定されている1つの局面を細密に検討するミクロ的な視点が併せて要請されることになる。」としている。

そのような視点で、我々はなにを学んだのであろうか？あるいは学ぶべきだったのであろうか？

ジャーナリズムは産官学の癒着という視点で、犯人探しの魔女裁判に終始した。しかし、そこにAIDS問題の本質はない。薬害という言葉も公害を連想させるため、運動論としては成功したが、本質を見誤らせたという点では失敗をした。

本質的な問題は、現時点で最良と思われる治療方法に危険の可能性が生じてきたとき、その情報を、誰が、どのようにして評価し、対策に結び付けていくか、であった。

科学的に不完全な情報しか得られない段階で、そのような決断をするためには超専門家の判断が必要となる。EUにおけるBSE対策のように、危険の評価と行政処分の組織を分離し、その危険を評価した人が後年、社会的な不利益をこうむらないような保証が必要であろう。

そのようなことが組織的に出来る可能性があるのは学会である。学術団体の社会的責任が重要である。