

抄 録

会長招請プレナリーセッション

市民公開講座

シンポジウム

公開シンポジウム

特別レポート

共催セミナー

共催セミナー(昼食付き)

日本エイズ学会認定講習会

HIV感染症薬物療法認定・専門薬剤師講習会

【会長招請プレナリーセッション】**プレナリー 1) Science and Serendipity in Antiviral Drug Discovery.**

Raymond F. Schinazi PhD, DSc.

Center for AIDS Research, Laboratory of Biochemical Pharmacology, Department of Pediatrics,
Veterans Affairs Medical Center/Emory University School of Medicine, Atlanta, GA 30322, USA.

HIV and HCV causes significant morbidity and mortality worldwide and up to one third of the HIV infected persons are co-infected with HCV. Significant progress at controlling HIV with HAART has been accomplished especially by using fixed dose combinations containing either Lamivudine (3TC) or Emtricitabine [(-)-FTC]. The history leading to the discovery of these two important antiretroviral agents that are widely used not only to suppress HIV, but also for prophylaxis will be discussed. Fortunately, HCV cannot establish latency and hence it is possible to eradicate. Because current therapies such as interferon-alpha (IFN-alpha), ribavirin, carry limited efficacy and are associated with significant side effects even when used with the newly approved HCV protease inhibitors Incivek and Victrelis, there is a need for more effective anti-HCV agents that can be used in IFN-alpha/ribavirin sparing regimens. Sofosbuvir, discovered at Pharmasset, Inc (now Gilead Sciences) has the potential to eradicate HCV when combined with another direct acting antiviral agent even in cirrhotic patients. The multidisciplinary efforts to discover new drugs like Sofosbuvir coupled with serendipity and good science has the potential to transform the treatment of HCV in the future. Ultimately, global eradication of HIV and HCV through treatment should be possible with potent, safe and low cost drug combination.

References:

Hagan, L.M. and Schinazi, R.F.: Best strategies for global HCV eradication. *Liver Int.*, 33 (Suppl 1):68-79, 2013.

Hurwitz, S.J. and Schinazi, R.F.: Practical considerations for developing nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Drug Discov. Today Technol.*, 9(3):e183-e193, 2012

Coats, S.J., Amblard, F., Ehteshami, M., Garnier-Amblard, E.C., Zhang, H., Zhou, L., Bondada, L., Chavre, S.N., Amiralaie, S., Boucle, S.R.L., Li, F., Lu, X., Shelton, J.R., Cho, J-H., Liu, P, Zhou, S., Mathew, J., and Schinazi, R.F.: Chutes and ladders in hepatitis C nucleoside drug development. *Antivir. Res.*, in press 2013.

【会長招請プレナリーセッション】

プレナリー 2) HIV 母子感染対策におけるわが国の努力とその成果 — 諸外国の実状と比較して —

稲葉 憲之
獨協医科大学 学長

塚原 優己、吉野 直人、喜多 恒和、外川 正生、
明城 光三、大島 教子、和田 裕一、戸谷 良造
(厚生労働省科学研究班 1999 ~)

わが国の産婦人科・小児科領域ではその低頻度より若干等閑視されていたHIV母子感染である。偶々、伝搬性・遅発性疾患(TSDD: Transmissible, Slow Developing Diseases)であるB、C型肝炎ウイルスや成人T細胞白血病ウイルスなどの母子感染、性感染の実態調査・その対策立案に携わってきたこともあり、この10数年間厚生労働省のエイズ対策研究事業に参加させて頂いた。わが国はアフリカ、中南米、その他の侵淫地域のように差し迫った状況には未だ到ってはいないが、だからこそ水際で成人のHIV感染を防ぎ、出生児の新たなHIV母子感染を阻止することが重要である。そのためには、わが国の現状、国民性に合致した母子感染対策の立案が重要、且つ不可欠である。

昨年(2012年)の国連合同エイズ計画(UNAIDS)報告書によれば、HIV新規感染が25カ国で50%以上減少、一方、抗レトロウイルス治療を受ける人の数はこの二年間で63%増加し、2011年のエイズ関連死亡者数は2005年当時と比較して25%以上減少している。驚くことに、過去二年間に減少した世界の新規HIV感染の半分は新生児の感染であり、小児の新規感染も24%減少している。この事実は、子供の新規HIV感染撲滅が達成可能であることを示唆しており、この分野に関係してきた全ての関係者に大きな興奮と希望を与えるものである。

さて、日本における母子感染の状況である。我われは平成11年以降継続してHIV感染妊娠ならびに小児HIV感染の臨床疫学的調査に従事してきた。わが国のHIV感染妊婦の把握、それによる母子感染の阻止、付随するHIV感染妊婦と

出生児の支援体制の整備が主たる目的である。具体的には、①HIV感染妊婦とその出生児の動向および妊婦HIV検査実施率に関する全国調査、②HIV感染妊婦とその児に関する臨床データの集積およびその解析、③HIV感染妊婦から出生した児の実態調査と健康発達支援に関する研究、④HIV感染妊婦の診療体制整備(地域連携)に関する調査、⑤妊婦HIVスクリーニングにおける被験者の心理的不安に対する対策、⑥わが国独自のHIV母子感染予防対策マニュアルの作成と改訂、並びにその啓発と普及、である。

本シンポジウムでは先ず外国におけるHIV侵淫地域の母子感染の実状とその変遷を紹介し、次いでこの10数年間に得られた我われ自身の成績を紹介し、比較検討したい。

【会長招請プレナリーセッション】**プレナリー 3) HIV Latency: The Challenge of a Cure**

Douglas D. Richman, M.D.

VA San Diego Healthcare System and University of California San Diego Distinguished Professor of Pathology and Medicine Director, Center for AIDS Research Florence Seeley Riford Chair in AIDS Research

With the remarkable impact of combination antiretroviral therapy on HIV morbidity and mortality, the challenge is to identify strategies to purge the latent reservoir to permit the discontinuation of antiretroviral therapy, analogous to the sustained virologic response seen with hepatitis C treatment. The Berlin patient and the Mississippi baby have provided a proof-of-concept that cure can be achieved; however, the risk of hematopoietic stem cell transplantation is not an option in the absence of life threatening malignancy. The benefits of being able to discontinue decades of treatment for millions of people are obvious. Accomplishing this goal will not be easy or quick, but the development of chemotherapeutic approaches to childhood leukemia and HIV infection were pipedreams that took 1-2 decades to accomplish. Similarly the impending revolution in hepatitis C treatment with direct acting, small molecule combination therapy will be achieved only well into the second decade of the endeavor. Aiming for high goals is admirable, but we need to be realistic about the challenges or we will disappoint ourselves, funding sponsors, and most importantly, our patients. Difficult goals require optimism and realism - hopes but not false hopes.

What are the obstacles that an effective curative strategy will need to overcome to achieve success? New obstacles may be identified as we learn more; however, at present I can identify 3 obstacles that will require extensive research: 1) identifying and characterizing all the reservoirs of latency, 2) characterizing the mechanisms of latency and identifying drugs and interventions that will selectively and safely activate latent infection, and 3) developing assays that can sensitively and quantitatively measure the reservoir and interventions that diminish it.

We know about the latent reservoir in PBMC and studies have confirmed latently infected CD4+ lymphocytes in lymph nodes and gut. The true magnitude of this reservoir and its distribution among lymphocyte subsets and anatomic compartments, like the brain, requires elucidation.

Many investigators have described cell culture models, which may or may not reflect latency in vivo. Many mechanisms (chromatin structure, transcription factors, promoters, micro RNA, etc) are targets under investigation for activation of provirus. No efforts to activate and deplete proviruses have achieved more than 90% reductions, when we know that reductions of at least 6 log₁₀ will be needed to achieve a cure. Much greater fundamental understanding of the mechanisms of establishment, maintenance and activation of latency, together with the identification of safe and effective drugs that impact these mechanisms will be needed to realistically approach the problem of a cure.

The third obstacle is the development of assays that can sensitively and quantitatively measure the reservoir and interventions that diminish it. Terminal dilution infectivity assays, which are the gold standard of measurement of the latent reservoir, require large amounts of blood, and are technically very cumbersome, slow, expensive and imprecise. New approaches to measure this reservoir will be described.

In summary, the challenge of a cure is a difficult one, but HIV investigators are by definition optimists. Nevertheless, the optimism needed to address this difficult challenge must be accompanied by realism regarding the obstacles that will need to be thoughtfully and systematically addressed.

【市民公開講座】**HIV/AIDS なき世代をめざして****■日時：** 11月22日（金） 14:50～16:20（90分）**■会場：** 第1会場（市民会館崇城大学ホール 1階 大ホール）**■座長：** 松下修三（熊本大学エイズ学研究センター）
田原克志（厚生労働省健康局疾病対策課）

- 演者：**
1. 満屋裕明（熊本大学生命科学研究部、国立国際医療研究センター・臨床研究センター）
「AIDSを更に追いつめる：抗ウイルス薬研究開発を通じたHIVとのたたかい」
 2. 池上千寿子（ふれいす東京）
「スティグマの克服をめざして —さしだす、ささえる、よりそう NGO活動」
 3. 岡 慎一（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）
「早期治療開始が予防になる：世界の潮流」
 4. パネルディスカッション

趣 旨：

抗ウイルス薬多剤併用療法（cART）の進歩に伴い、AIDS/HIV感染症を長期にわたりコントロールすることが可能となりました。抗ウイルス薬による治療は、治癒をもたらすことはできませんが、適切な時期に治療を開始すれば、HIVに感染しても、社会の一員としての生活が可能となり、しかも非感染者とほぼ同じ寿命が得られるようになったのです。このように、AIDSが「治療可能な病気」になったのは、科学的研究の積み重ねによって、有効な抗ウイルス薬が開発されたためです。この領域で常にトップランナーである満屋先生に、治療薬開発の歴史、科学的研究がどのように応用されたか、さらに「抗ウイルス治療」が「感染予防につながる」ことが明らかになった現状を踏まえ、これから何ができるか話していただこうと思います。

「早期治療が予防になる」時代になりましたが、これまで苦労しながら治療を続けてこられた患者/感染者（PWA/H: people with AIDS/HIV）への支援やケアはこれ迄以上に重要となると思われます。治療薬が進歩した現在、患者/感染者が抱える問題を明らかにし、それを踏まえた検査や治療の普及活動にNGO/NPO、医療従事者、行政、研究者がどのようにして連携・協働していくか、今後の展望とあるべき展開を池上先生、岡先生にお願いしました。

「早期治療が予防になる」ことが明らかになった現在、私たちに何ができるかということについて考える会にしたいと思います。

【シンポジウム1 (臨床)】

HAND の診断と治療

■座長： 岡 慎一 (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)
山本政弘 (国立病院機構九州医療センター免疫感染症内科)

■シンポジスト：

岸田修二 (初石病院神経内科)

小松賢亮 (国立国際医療研究センター病院エイズ治療・研究開発センター、
公益財団法人エイズ予防財団)

辻麻理子 (国立病院機構九州医療センター)

健山正男 (琉球大学大学院 感染症・呼吸器・消化器内科学)

趣 旨：

昨今HIV感染症の治療の進歩に伴う長期予後の改善に伴い、多くの問題がでてきているが、その中のひとつに認知機能障害があり、患者QOLの維持に重要な問題となっている。今後患者高齢化に伴い、介護の必要性などを考慮すると、HIV患者における認知機能の問題はより大きくなると推測される。認知機能障害のなかでもHIVそのものによる神経毒性が原因となるHIV関連神経認知障害(HAND)が注目されており、特に以前より認知されてきたHIV関連認知症(HAD)だけでなく、無症候性神経心理学的障害(ANI)、軽度神経認知障害(MND)など軽度なものまで含むとかなり多くの認知機能障害があることがわかってきたが、詳しく認知機能検査などを行わないと診断できないものもある。その中には外面上明らかな異常はないようにみえても社会生活を続ける上で大きな障害となるものもある。またHIV以外にも抑うつや薬物依存など認知機能障害をきたすものがあり、これらとの鑑別は重要であり、今後の治療方針の決定にも大きな影響をおよぼす。またHANDの治療においても臓器移行性を考慮したcARTの組み合わせが推奨されるようになってきている。

その一方HANDに関してはまだまだ全体像としても漠然としており、有用なスクリーニング検査や明らかな病態など、コンセンサスを得られてない不明な点も多い。こういった状況のなかで、本シンポジウムではHANDにおける総論だけでなく、スクリーニング検査としての神経心理検査、他の疾患との鑑別、そして認知機能障害を合併した患者の治療や支援まで幅広く議論し、HAND、HIV患者の認知機能障害理解の一助となるようにしたい。

S1-1) HAND の診断と治療

岸田修二

初石病院神経内科

シンポジウム

HIV感染の自然経過で神経系はほぼ常に影響を受けることが知られている。その結果臨床的に認知機能障害として現れる。認知障害の存在は、日常生活の質の低下、就業困難や服薬アドヒアランスの障害、身体障害の発現など社会・経済的に重大な問題となる。高活性抗レトロウイルス療法 (CART) の導入後、AIDSの指標疾患としての重度のHIV認知症の発症は極めて減少したが、軽度の認知機能障害を有する患者の発現率と有症率は増加が指摘されている。認知障害は軽症といえども患者や周囲に及ぼす影響は大きい。そこでHIVが関与した認知障害を再定義し、原因に対処するリサーチ目的で、これまでのアメリカ神経学会が提唱してきたHIV関連認知障害に関して2007年再分類が行われた。それによるとHIVに関連した認知障害をHIV関連神経認知障害 (HAND) と包括的に称し、診断基準にそって1)無症候性神経認知障害 (ANI)、2)HIV関連軽度神経認知障害 (MND)、3)HIV関連認知症 (HAD)に分けられている。新たな診断基準でCART導入後のHANDの有病率を見てみると、調査された国々ではHIV感染患者のほぼ30%にHANDが存在し、多くはANIである。軽症のHANDの原因は十分解明されていないが、HIVとその蛋白が病態に関与していると想定されている。欧州エイズガイドライン、イタリアのHIV感染症ガイドラインではすでにHANDに対する簡単な診断・治療指針が出されているが、わが国では最近になりHANDが話題になり始めたに過ぎない。診断に至る方法や治療に確立されたものは未だ無い点を踏まえながらMind Exchange Working Groupの意見に沿って現状での診断、治療法を概説する。

1) 診断について：欧州エイズ学会によれば三つの質問でほぼ全患者にスクリーニングをするように記載がある。日常生活の障害度も診断基準に入っているため把握しておく。しかし自覚症だけでなく、周囲から異常を疑われる患者や明らかに認知機能障害の徴候のある場合はスクリーニング検査を行う。最終的には詳細な神経認知検査から5～6領域の認知ドメインうち2領域以上の異常と交絡因子を排除して診断を確定する。スクリーニング検査は臨床現場で簡単にできてHAND診断に感度よく、特異性の高い検査が望まれる。詳細な神経心理学的検査は患者に負担をかけることがないバッテリーをくむ必要がある。

2) 治療について：HANDの病態には中枢神経系でのウイルスの産生性複製が必要条件であるので、抗HIV療法は血漿と中枢神経内でウイルスを完全に抑制することである。この際中枢神経移行性の高い薬剤を考慮する。HAND発症にはCD4 (+) Tリンパ球数最低値が予測因子となるので、免疫抑制が進行する前にCARTを行うことが推奨される。

Diagnosis and treatment of HIV-associated neurocognitive disorders (HAND)

Shuji Kishida

Department of neurology , Hatsuishi hospital

The incidence of HIV-associated neurocognitive dementia has decreased with the introduction of combination antiretroviral therapy (CART). However, milder degrees of neurocognitive disorders associated with HIV remain frequent despite CART. Neurocognitive impairment in HIV potentially has a significant impact on mortality, quality of life, and medication adherence. The prevention and treatment of HIV-associated neurocognitive disorders (HAND) is key to management of HIV. There is a need for early detection of neurocognitive impairment, and screening should be a part of routine care of HIV patients. There is lack of consensus on when to screen and on which methods are most appropriate for identifying patients at risk of HAND. The principal aim of antiviral therapy in HAND is to produce complete virological suppression in plasma and the CNS. Therefore early initiation of CART, aiming for complete viral suppression is recommended. Here, HAND diagnosis and management based on the consensus report of the Mind Exchange program is presented with some discussions.

S1-2) HANDのスクリーニング検査 —臨床現場で活かすために—

小松賢亮

国立国際医療研究センター病院 エイズ治療・研究開発センター
公益財団法人エイズ予防財団

HIV関連神経認知障害(HAND: HIV-associated neurocognitive disorders)は、認知機能の障害レベルによって、無症候性神経認知障害(ANI: asymptomatic neurocognitive impairment)、軽度神経認知障害(MND: HIV-associated mild neurocognitive disorder)、HIV関連認知症(HAD: HIV-associated dementia)の3つに分類されている。その診断には、少なくとも5つの認知領域(言葉/言語、注意力/作動記憶、抽象化/遂行機能、記憶、情報処理速度、運動技能など)の障害の程度を神経心理学的検査で評価することが必要とされる。このように、近年のHIV医療においては、いずれの認知機能がどの程度障害されているのかについて、客観的なデータを提供する神経心理学的検査が、HANDの診断や重症度を判定するツールの一つとなっている。

神経心理学的検査から得られる情報はそれだけではない。—治療の成功を左右する服薬アドヒアランスの問題に認知機能障害がどの程度影響しているのか。仕事上のミスが目立つようになったと訴える患者はどのようなことに気をつければ良いのか。退院後、独居で日常生活を送ることができるのか。また、それらの問題に対して医療スタッフは、患者にどのような支援を行えばよいのか—神経心理学的検査から得られる情報は、このような臨床現場で遭遇する問題への対応についても手がかりを与えてくれる。

当院では、心理療法士がMMSE(Mini-Mental State Examination)、FAB(Frontal assessment battery)、IHDS(International HIV Dementia Scale)などの簡易スクリーニング検査とともに、数唱、符号、積木、言語流暢性検査、TMT(Trail Making Test)、物語課題など、数種類の神経心理学的検査を組み合わせて施行している。また、患者が日常生活で問題としている出来事や訴えとともに、教育歴やアルコール・薬物乱用の既往など、認知機能障害と関連しうる背景情報も聴取している。

このようにHANDのスクリーニングにおいては、複数の検査を組み合わせて包括的な認知機能の評価を行い、そこで得られた検査データと背景情報を照らし合わせるが必要であると考えている。それによって、より立体的な臨床像を描くことができ、検査データが実際的で具体的な対応法や支援に結びつくと考えている。

ここでは、臨床場面におけるHANDのスクリーニング検査の活かし方について、症例を紹介しながら報告する。

S1-3) HANDの鑑別診断と支援

辻麻理子

国立病院機構九州医療センター

HANDは、HIV感染症に関連した認知機能障害の問題として重要視されているが、全体像は漠然としており、不明な点も多い。さらに、BonnetらはHIV患者の認知機能障害とHIV以外の因子-抑うつ症状、教育水準の低さ、過去の日和見感染症による神経学的障害等-の関連を指摘しており、除外診断が基本であるHANDにおいては鑑別診断とそれに基づく治療は不可欠と考えられる。鑑別疾患としては脳血管障害、変性疾患以外にも脳神経系の日和見感染、悪性腫瘍、抑うつを代表とする精神疾患、違法ドラッグを含む薬物やアルコール依存等多岐に渡る。

当院で神経心理学的検査(以下心理検査)を実施した102名のうち、35%の患者で1領域、6%で2領域以上の認知機能の低下を認めた。これらは統計学的にもHIVやcARTに関連した項目とは相関が認められず、SPECTなど画像所見結果とも一貫性が見られず、HIV患者における認知障害にはHIV以外の多くの要因が関与していると考えられた。一方で、抑うつ、精神科処方薬、薬物濫用、年齢等とは相関がみられた。抑うつが原因で認知機能が低下したと考えられる患者では、心理検査では2領域以上1SD低下し、処理速度、記号問題で有意な低下が認められた。画像的には明らかな所見は認められなかったが、一部の患者で諸家の報告同様、左半球における障害も認められた。抑うつが無く認知機能が低下した患者では、薬物濫用との関連が認められた。薬物濫用が原因で認知機能が低下したと考えられる患者では、非HIV患者では既に諸家より報告されているSPECTにおける前頭葉と頭頂葉の血流低下が同様に認められた。また心理検査では1領域の低下が認められ、作動記憶(前頭葉機能)の一部である語音検査が低下していた。さらに、困難な課題ではイライラや不快感を我慢できずに検査者に示す患者が多く、薬物濫用に伴う認知機能障害の特徴であると思われた。一方、明らかにHIV関連(HAND)と考えられる症例においては、脊髄液中のウイルス量が多く、MRIでの白質異常とSPECTにおけるアルツハイマー型の血流障害の所見が認められたが、心理検査では、アルツハイマー所見は見られず、HANDで報告されている前頭葉機能と注意・処理速度において低下が認められた。

このようにHIV患者における認知機能障害の原因はHIV以外のものも多く、その鑑別は重要である。これは以後の治療支援方針と関連するからである。抑うつが原因の場合は精神科治療に加え心理的ケアが有効となり、薬物依存では離脱療法を含めた治療ケアを行わない限り、認知障害や患者のQOLの改善は見込めない。結論として適切な診断・治療・支援のためには、継続的な状態把握が必要であり、一回の心理検査やその結果(得点)のみで患者を診断せず、経過や総合的検証を含めて診断と支援を提供することが重要になると思われる。

S1-4) HANDの診断・治療・支援

健山正男

琉球大学大学院 感染症・呼吸器・消化器内科学

HANDの特徴を臨床・神経心理学的に表現すれば前頭-皮質下障害である。つまり、巧緻運動や集中力の障害、一連の活動を効率的に遂行するために欠かせない記憶、注意の障害のほか、情報の保持と処理を並列に行うワーキングメモリの障害、常に変化する環境に適応するために求められる認知的柔軟性や切り替え能力(set shifting)の障害が生じる。

そのことにより、買い物、料理、金銭管理など、日常生活の行動が健常人より劣るが故に、就職率の低下や条件の悪い雇用形態に偏る傾向があると報告されている。さらに、意思決定に至る認知と情動のプロセスを評価する検査(ギャンブリング課題)では、危険な意思決定をする傾向が報告され、心理・社会的機能低下が指摘されている。

当院における検討でも、ART導入前の認知機能は、MMSE等で測定する見当識や記憶の障害が中心ではなく情報処理速度やWorking Memory, 実行機能が障害されているという特徴があった。これらの機能が障害されると、一見すると認知機能の低下は把握しづらいが、社会的な生活を送る上で問題が起こりやすいと考えられる。さらにこれらの機能低下はART開始後6ヶ月は有意に低下する可能性が示唆された。このことから内服開始後6ヶ月までは特にアドヒアランスが安定せず、ドロップアウトや薬の飲み違いなどが起こり易いことが想定され、医療スタッフの理解が必要になると考えられる。これらのことから、詳細な評価がHANDスクリーニングに有用であることが示唆される。

当院では4年間、のべ50症例以上のHIV患者に神経心理検査を実施してきた。神経心理検査の臨床への応用として下記の4点を重視している。

1. 神経心理検査スクリーニング：HANDを見つける。
2. 認知機能評価：アドヒアランスを維持する能力があるか。
3. 患者理解：個別の患者に最適な心理的支援を可能にするコミュニケーション方法を選択。
4. ケア：チームで情報を共有化して対処方法の統一化が重要

これまで当院で得られた知見を下記にまとめる。

1. 神経心理検査の臨床での目的は、コミュニケーション方法の選択を通して患者ケアの質を高めることである。
2. 神経心理検査は治療経過の評価方法としても有用であり、繰り返し簡便に実施できることが重要である。
3. AntinoriらのHANDの診断基準では重症度分類に客観性がないことが課題である。
4. HANDの画像診断では、脳血流の分布異常は検出できるが、その病態の解釈は今後の課題である。
5. HANDは急性感染症でも認められ、経時的に軽症から重症へと移行するかは明らかでない。

今後も多くの症例を重ね、血液・髄液のHIV動態、画像、薬物介入効果、神経心理検査の診断・効果判定など多方面から検討を重ね、それらをチーム医療に取り込み、目標とするHIV患者のQOL向上に努めていきたい。

【シンポジウム 2 (基礎)】

エイズ分野における細胞性免疫研究の進展

- 座長： 滝口雅文 (熊本大学エイズ学研究センター)
侯野哲朗 (国立感染症研究所エイズ研究センター)

■シンポジスト：

侯野哲朗 (国立感染症研究所エイズ研究センター)

深澤嘉伯 (Vaccine and Gene Therapy Institute, Oregon National Primate Research Center, Oregon Health & Science University, Beaverton, Oregon, USA.)

村越勇人 (熊本大学エイズ学研究センター)

鈴 伸也 (熊本大学エイズ学研究センター)

趣 旨：

細胞性免疫の研究は、予防・治療ワクチンの開発、エイズの病態解析にきわめて重要である。タイでのRV144 ワクチントライアルで抗体の重要性が指摘されてきたが、細胞傷害性T細胞やヘルパーT細胞の役割は依然重要であることは変わらず、冷静に細胞性免疫に関する研究を進めていく必要がある。また薬剤による抗HIV療法と細胞性免疫の誘導を組み合わせた治療ワクチンの可能性が議論されており、治療ワクチンの開発にはどのような細胞性免疫を誘導する必要があるのか明らかにしていく必要がある。このような背景で、本シンポジウムでは、4名の研究者に最近の細胞性免疫に関する研究成果を発表していただき議論することを企画した。

侯野 哲朗先生は、サルSIVモデルにおいてウイルス増殖抑制に有効なCTLを明らかにし、それを誘導するワクチンの開発の研究を行っている。深澤 嘉伯先生は、最近弱毒生SIVワクチンを用いた研究でその有効性を明らかにし、またその効果の機序を明らかにした(Nature Med 18:1673,2012)。村越 勇人先生は、400人以上の日本人のHIV感染者の解析から、HIVの増殖抑制に重要な多数のCTLを明らかにし、報告されている白人や黒人に見られるものとは違うことを明らかにした。鈴 伸也先生は、MacrophageとFibroblastの中間的な細胞のFibrocyteへのHIVの感染を明らかにし、この細胞に対する細胞性免疫の反応を解析している。これら4名の研究者の発表と議論を通して、最新の細胞性免疫研究の進展を紹介し、エイズ分野における細胞性免疫研究の重要性を再認識したいと考えている。

S2-1) HIV 持続感染成立阻止に結びつく細胞性免疫機序：サルエイズモデルにおける解析

俣野哲朗

国立感染症研究所エイズ研究センター

HIV 感染症は、基本的には自然治癒のない慢性感染症である。宿主細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) 反応が HIV 複製抑制に中心的役割を担っていることが知られているが、体内で HIV 複製は十分には制御されず慢性持続感染を呈する。我々は、この HIV 持続感染の成立阻止に結びつく免疫機序の解明をテーマとして研究を進めている。

HIV 持続感染成立機序の解明には、個体レベルでのウイルスと宿主免疫の相互作用の理解が必要であり、ヒト HIV 感染症の解析に加えて動物モデルを用いた解析が必要となる。ヒト HIV 感染症を反映する HIV 感染動物モデルは存在せず、現時点では近縁のサル免疫不全ウイルス (SIV) 感染マカクサルエイズモデルが、最適のモデルと考えられている。我々は、CTL の標的抗原提示に関わる MHC-I (HLA) 遺伝子多型が HIV 感染病態に大きく関与することをふまえ、MHC-I 遺伝子型をハプロタイプレベルで共有するアカゲサル群を用いた独自のエイズモデルを確立し、MHC-I ハプロタイプとエイズ病態進行の相関を明らかにしてきた。

近年は、特に標的抗原の違いが CTL の有効性に影響する可能性に着目し、有効な CTL の標的抗原の同定に向けた研究を展開している。Gag 抗原を標的とする CTL 反応の有効性についてはコンセンサスになりつつあるが、最近、Vif 抗原を標的とする CTL 反応および Nef 抗原を標的とする CTL 反応の有効性を示唆する結果を得てきている。本シンポジウムでは、このような有効な CTL 反応に基づく HIV 持続感染成立阻止に関する最新の知見を紹介する。

S2-2) 弱毒 SIV 生ワクチン免疫ザルおよび SIV 感染エリートコントローラー における細胞性免疫によるウイルス制御

深澤嘉伯

Vaccine and Gene Therapy Institute, Oregon National Primate Research Center,
Oregon Health & Science University, Beaverton, Oregon, USA.

サル免疫不全ウイルス (SIV) を用いたサルエイズモデルにおいて弱毒 SIV 生ワクチンは他のワクチンよりも強毒 SIV 攻撃接種に対し非常に高い防御効果を示すが、その防御機序は未だ完全には解明されていない。近年、我々の研究グループはその防御効果が攻撃接種前におけるリンパ節中 SIV 特異的 T 細胞免疫反応と相関し、血液や粘膜組織中の T 細胞免疫反応および血漿中抗体反応とは相関しないことを報告した。また、高い防御効果を示したサル個体群のリンパ節内では、弱毒生ワクチン株が胚中心に存在する濾胞性 CD4⁺T 細胞 (TFH) において持続感染し、SIV 増殖抑制能を持つエフェクターメモリー CD8⁺T 細胞が高頻度に維持されていた。これらのことから、リンパ組織内での持続的な抗原産生により誘導される高頻度エフェクターメモリー T 細胞免疫が強毒 SIV 感染防御／増殖抑制に有効であると考えられる。

一方、弱毒生ワクチン免疫ザルにおいて弱毒 SIV が個体内から完全に排除されていないことから、強毒 SIV 攻撃接種に対する強力な防御免疫誘導下であってもウイルス慢性持続感染を駆逐することは困難であると考えられる。そこで、病体を進行させる強毒 SIV による持続感染と免疫反応の関係を理解するために、ワクチンや薬剤投与無しに強毒 SIV を著しく抑制している希少な個体群 (エリートコントローラー) のリンパ節内におけるウイルス持続感染細胞を同定した。また、抗 CD8 抗体を用いたエリートコントローラー CD8⁺ 細胞枯渇実験から、細胞傷害性 T 細胞 (CTL) とウイルス持続感染細胞の関係を解析した。その結果、エリートコントローラーのリンパ節内における強毒 SIV 増殖は CTL により抑制され TFH に局限化していることが明らかとなった。これらのことから、弱毒 SIV 感染だけでなく、有効な細胞性免疫誘導下では強毒 SIV 感染においても二次リンパ組織においてウイルス増殖が胚中心内に制御され病体進行を阻止していると考えられる。これらのことから、今後のエイズワクチン開発および治療戦略には、TFH におけるウイルス持続感染を考慮することが重要である。

S2-3) 日本人 HIV-1 感染者で見られる HIV-1 増殖抑制能に關与する細胞傷害性 T 細胞

村越勇人

熊本大学エイズ学研究センター

HIV-1 感染症では HIV-1 特異的細胞傷害性 T 細胞 (CTL) が誘導され、体内での HIV-1 の増殖を抑制することが知られている。アフリカ・欧米の感染者を対象とした HIV-1 特異的 CTL 反応の網羅的解析によると、Gag タンパク質に対する反応だけが HIV-1 の増殖抑制に大きく影響していることが示されている。しかしながら、日本ではこのような網羅的な HIV-1 特異的 CTL の解析が行われていない。また、アフリカ・欧米と日本では HLA アリルの頻度が大きく異なり、アフリカ・欧米において HIV-1 感染者の予後が良いと言われている HLA-B57 や B27 は、日本人にほとんど見られない。実際、最近の我々の HLA とエイズ進行の相関解析で、アフリカ・欧米とは異なったアジア特有の HLA が進行遅延と相関していることが明らかとなり (Naruto T, et al, J Virol, 2012)、日本人では異なる免疫反応が誘導されると考えられた。

そこで我々は、401 人の無治療慢性日本人 HIV-1 感染者について、HIV-1 オーバーラップペプチドを用い、HIV-1 特異的 CTL 反応の網羅的解析を行った。その結果、CTL の反応している Gag あるいは Pol ペプチドの数は、ウイルス量と負の相関 (Gag: $p = 1.5 \times 10^{-5}$, Pol: $p = 6.4 \times 10^{-5}$) を示し、慢性日本人 HIV-1 感染者では Gag タンパク質だけでなく、Pol タンパク質に対する CTL 反応も HIV-1 感染の制御に重要な役割を果たしていることが示された。さらに、慢性日本人 HIV-1 感染者において高い HIV-1 増殖抑制能を保持する CTL を同定するため、オーバーラップペプチドに対する CTL 反応、HLA 拘束分子、ウイルス量あるいは CD4T 細胞数との関係を解析した。その結果、低いウイルス量ならびに高い CD4T 細胞数と相関を示す 8 種類の HLA に拘束される 19 個の CTL エピトープを同定した。日本人 HIV-1 感染者においてこれらのエピトープ特異的 CTL が HIV-1 感染の制御に重要であるか ELISPOT assay によって検証した結果、進行遅延と関与していた HLA を含む 5 種類の HLA に拘束される 13 個の Gag および Pol エピトープに対する CTL 反応が、低いウイルス量 (p 値: $0.04 \sim 1 \times 10^{-6}$) ならびに高い CD4T 細胞数 ($0.04 \sim 3 \times 10^{-7}$) と相関していることが判明した。さらに CTL の反応するエピトープ数は、ウイルス量と強い負の相関 ($p = 2.1 \times 10^{-8}$) を示し、これらの反応の相乗効果が日本人感染者での HIV-1 増殖抑制に強く影響していると考えられた。したがって、これらの CTL 解析は、アジアでのワクチン開発にきわめて役立つものと考えられる。

S2-4) HIV-1 と長期共生する新規宿主細胞の同定

鈴 伸也

熊本大学エイズ学研究センター

単球は様々な組織特異的マクロファージに加え、機能的により特化した細胞、例えば、破骨細胞、肝 Kupffer 細胞、樹状細胞、Langerhans 細胞等にも分化する、多分化能を有する細胞である。一方、HIV-1 とこれら単球に由来する細胞群との関係は必ずしも一様ではない。例えば、HIV-1 は脳ミクログリアや肺胞マクロファージでは増殖するが、破骨細胞や肝 Kupffer 細胞では明らかな増殖は見られない。興味深い事に近年、単球からは fibrocytes と呼ばれる、新たな細胞も分化する事が明らかとなってきた。この細胞は名前の通り (fibroblasts + leukocytes)、形態やコラーゲン産生等の機能の点では線維芽細胞 fibroblasts と共通するが、起源の点で両者は大きく異なっている。つまり、線維芽細胞とは違い fibrocytes は血液細胞である。

私達は最近、この最新の単球由来の血液細胞メンバー fibrocytes が CD4 や CCR5 といった HIV-1 受容体を発現しており、実際に HIV-1 が感染して増殖する事を発見した。同じく単球に由来するマクロファージの混在によるものでは無い事は複数の観点から確認した。見出した最大の特徴は、HIV-1 との「長期共生」であった。Fibrocytes は、中程度ながら一定のレベルで、他の宿主細胞では見られないほど長期に (>2 ヶ月)、HIV-1 を産生し続けていた。実際、fibrocytes からは一定の感染力を保ったウイルス粒子が長期に放出され続けていた。そして、fibrocytes 自体が寿命の長い細胞であり、HIV-1 が感染・増殖して細胞変性が起きたとしても極めて死滅しにくいという結果とも良く一致していた。一方、fibrocytes は終末分化した細胞ではない事が知られている。重要な事に私達は、TGF- β_1 を添加して fibrocytes を myo-fibroblasts 様の細胞に分化させると HIV-1 増殖支持能が減弱し、そしてこの減弱は感染が成立した後に TGF- β_1 を添加したとしても認められる事を見出した。この結果から HIV-1 感染 fibrocytes が HIV-1 ゲノムを保持したままウイルスを産生しない、myo-fibroblasts という HIV-1 潜伏感染細胞となる可能性も示唆される。

以上、本研究では HIV-1 の新たな宿主細胞 fibrocytes を同定し、その中での HIV-1 増殖の特徴を明らかにした。今後、HIV-1 リザーバー細胞、CD4 陽性及び CD8 陽性 T 細胞との相互作用等も含めて、新たな視点からのエイズ研究への貢献が期待される。

【シンポジウム3 (社会)】

MSM の感染予防とその課題～多角的な視点から考える

■座長： 生島 嗣 (特定非営利活動法人ふれいす東京)
市川誠一 (名古屋市立大学)

■シンポジスト：

行政の統計から見えること
～エイズサーベイランス動向委員会報告／身体障害手帳取得状況
岩橋恒太 (名古屋市立大学)

web 調査から見えること ～性行動、検査行動、予防行動、薬物使用
日高庸晴 (宝塚大学)

バー調査から／検査機関の調査から見えること
～性行動、検査行動、予防行動、中高年が検査にいかない理由
市川誠一 (名古屋市立大学)

セクシュアルマイノリティ対象のクリニックにて見えること～検査と治療
井戸田一朗 (しらかば診療所)

HIV 陽性者の web 調査から見えること～依存症とその課題
井上洋士 (放送大学)

趣 旨：

我が国の HIV 感染の動向をみると、2012年の主な感染経路としては、MSM (男性とセックスする男性) が HIV 感染者の 72.3%、AIDS 患者の 53.2% を占めている。MSM への啓発をより効果的に行なうことが大きな社会的課題となっている。

住民基本台帳の都道府県別年齢別人口を基にランダムサンプリング抽出した成人男性対象の調査によると、男性の 2.0% が同性との性行為の経験があり、また、3.7% は、性的に惹かれると回答している。MSM のライフスタイルは多様である。その一人一人は、必ずしも自分をゲイと自認するとは限らず、行為だけで他の MSM と接点をもつ人もいと想像される。実際、web 上で行なう調査データ、地域で行った調査などで、その調査集団からみる個人の行動や意識には差がみられる。

感染に気づかぬ MSM に早めに検査を受けてもらい、治療を開始することが、地域の感染の広がりを抑えるのに有効であるという国際的なコンセンサスができつつある。それを前提にするにしても、多様な MSM の人たちのための自発的な検査アクセスをどのように改善していくかが非常に重要になってくる。

さらに、問題を複雑にしているのは薬物使用が日本を含む、東アジア全体の課題となっている点である。海外では早くから注目されてきた性交時の予防行動と薬物使用の関連であるが、最近のイギリス、アメリカなどの先進国における、MSM の感染拡大の背景に薬物使用との関連が存在することが指摘する研究が散見される。

このシンポジウムでは、web 空間の調査実践から見えている現状や課題、そして、バーやクラブなどの商業施設、コミュニティセンターなどにおける調査で得られた結果、また、MSM を含む性的少数者のために開設されたクリニックの現場から見えること、さらに HIV 陽性と判明した人たちを対象にした web 調査で得られた調査結果などを報告しあう。この多角的な視点からの検証を通して、日本における MSM の感染予防とその課題について振り返る。そのことを通して、様々な立場で HIV / エイズの感染予防に関わる人たちに、役立つヒントが得られたらと願う。

【シンポジウム 4 (社会)】

地方都市における HIV 陽性者、そのサポートは？

～プライバシー守秘と孤立解消の取り組み、九州・沖縄でのトライアルを通して～

■座長： 岳中美江（特定非営利活動法人 CHARM）
高久陽介（特定非営利活動法人日本 HIV 陽性者ネットワーク・ジャンププラス）

■シンポジスト：

今村葉子（NPO Rin かごしま）

戸川貴一朗（Love Act Fukuoka/ 公益財団法人エイズ予防財団）

與那嶺敦（沖縄県臨床心理士会 HIV ワーキンググループ）

趣旨：

感染を知った後も地域での生活が続く HIV 陽性者にとって、生活している地域でのサポートの存在は医療ケアと並行して重要である。東京や大阪といった都市部では、陽性者自身が主体となって運営する交流会をはじめ、グループミーティング等の支援プログラムを通して他の陽性者に実際に会うことのできる機会が増え、必要な際には利用できる環境が整ってきた。

一方で、地方都市においては、プライバシー守秘の課題が都市部より大きく、孤立を解消するための機会を構築しにくい状況にあるといえる。しかしながら、地方都市でも陽性者の数は増加しており、孤立解消のためのサポートの必要性も一層高まっていくと考えられる。

本シンポジウムでは、プライバシー守秘の必要性が高いからこそ孤立してしまう、孤立を解消しようとするがプライバシー守秘の壁に阻まれるという地方都市の課題をどう乗り越えて必要なサポートを提供するかを考える機会としたい。鹿児島と那覇における HIV 陽性者と心理職者の協働による取り組みや福岡におけるコミュニティセンターにおける取り組みを通して検討し、事例にあげる以外の地域での取り組みに役立つものにする。

S4-1) 鹿児島における HIV の今後 ～陽性者の視点から～

今村葉子

NPO Rin かごしま

HIV/エイズに関して、新薬の開発も相次ぎ医療での地域格差は、年々小さくなってきていますが、生活環境においてその差は、ますます大きくなっていきます。性感染症としてのHIVの理解がすすまないだけでなく、ゲイコミュニティをふくめて、性の多様性への偏見も根強いものがあります。また個人情報の拡散の危険性が高いこと、離島での陽性者はそのことから閉鎖性が高まることなどがあげられます。

昨年度は当学会で「HIV陽性者のグループアプローチの試み・地方において長続きする場をどう構築するか」について、発表させていただきました。

今回はグループ活動からさらに発展させてNPO設立についての経緯や、目的、行政との協働について報告させていただきます。

鹿児島県エイズ対策協議会に当NPOの陽性者の理事が出席、発表しました。ご自身が告知を受けてからNPO設立に至るまでの経緯が話されました。それまでは陽性者の部分、部分で対応していただいていた行政・医療関係の方に陽性者の全体像が伝わったと思います。その後の議論で、鹿児島の支援体制の不備が指摘されました。

他の疾患の告知と大きく異なることは、病気の深刻さとどまらず社会からも見放されるのではという不安・動揺があるということです。告知から安定した治療体制、社会生活が送れるようになるまでには長い時間が必要で、医療以外での支援・配慮が薄いということがあげられました。

さらに予防啓発に関しても、陽性者からみて一番効果があると考えられるところへは丁寧に入り込めていないとの感想が述べられました。さらに就職活動に対しても、病名告知ですぐに解雇になる現実をあげました。宮崎県での成功例をあげ、ハローワークから事業主へ事前に病気の理解などについての説明が功を奏したことも伝えました。

NPO Rinかごしまの活動目標としては、第一に陽性者やその家族が、安心して暮らせる社会をめざすことです。医療や行政から手の届きにくいタイムリーな援助や、どんな問題も気楽に言い合える居場所づくりをめざします。

そこから次の医療・行政との橋渡し連携へとつながっていけばと考えます。

都会方式から学べることで差別・偏見がなく性の多様性を理解している支援者の層を厚くしていくことです。実際にかかわる可能性のある医療関係者、教育をしていく学校関係者、ひいては地域住民の中に理解者を増やしていきます。我々の声が行政に届き効果的な予算や人材の活用につながればと期待します。

最後に陽性者・その家族が暮らしやすい社会になることがひいては最大の予防・啓発につながることを実証できるNPOを目指したいと思います。

S4-2) 福岡における HIV 陽性者交流会の試行と展望

戸川貴一郎

Love Act Fukuoka (LAF) / 公益財団法人エイズ予防財団

共著者：

牧園祐也 (Love Act Fukuoka (LAF) / 公益財団法人エイズ予防財団)

高久陽介 (特定非営利活動法人日本 HIV 陽性者ネットワーク・ジャンププラス / 公益財団法人エイズ予防財団)

山本政弘 (独立行政法人国立病院機構九州医療センター)

【背景と目的】

2007年に、MSMのHIV/AIDS感染対策を目的としたコミュニティセンター hacoの開設以降、「他の陽性者と会いたい、話を聞きたい」というニーズを持った多くのHIV陽性者が来場していた。しかし、福岡はゲイコミュニティが狭小であるため、多くの陽性者がコミュニティ内でのHIVステータス曝露に対し強い不安と恐怖を持っており、安心して当事者同士が交流することのできる場がない状況であった。そこで、特定非営利活動法人日本HIV陽性者ネットワーク・ジャンププラス (JaNP+) 協力の元、福岡におけるHIV陽性者交流会の試行を開始した。

【方法】

JaNP+のHIV陽性者交流会に参加経験のあるLAFのスタッフが主導し、2012年2月にJaNP+よりファシリテーターを招き、福岡市内某会議室を利用してHIV陽性者交流会を開催した。今回はLAFのスタッフを中心とした運営であること、また初めての開催ということもあり、対象者をHIV陽性のゲイ・バイセクシュアル男性に限定することとした。広報は、九州医療センターの協力を得て、HIV診療待合室、及びカウンセリングルームへのフライヤー設置と、JaNP+ウェブサイト、HIV陽性者限定SNSで行った。また、参加受付はJaNP+ウェブサイトを通じて行った。

【結果】

ウェブサイトへの参加希望者は12名あった。当初、参加者数は8名までを予定していたが、初開催に際し勇気を出して応募した陽性者の参加を断るのは忍びないということ、また、会場に余裕があったこともあり、応募者全員を参加とした。

結果、当日は10名の参加があり、このうち9名は、HIV陽性者限定の交流会やイベントへの参加が初めてであった。また参加者は、福岡県内のみならず、九州内の他県からも参加があった。

【考察】

当事者同士でしか共有できない、人間関係や治療への向き合い方、さらには性に関する悩みなどを話せる場を提供する場ができたことで、福岡においてHIV陽性者が安心して暮らすことのできる環境を整える第一歩となった。また、「地元でもHIV陽性者の交流会が存在すること自体が心強い」という声もあった。MSMの約5%がHIV陽性である現在、MSMのHIV陽性者への予防啓発は必要不可欠であり、その意味でも啓発活動を行うLAFが陽性者交流会を行うことに意義があると考えられる。2013年は同様にJaNP+と協働した交流会を計3回開催予定となっており、将来的には組織化し、定期的な交流会の開催を目指したいと考える。

S4-3) 沖縄・陽性者ミーティングの運営システム

與那嶺敦

沖縄県臨床心理士会 HIV ワーキンググループ

HIVカウンセラー（以下「Co」）として勤めていた当時、「こういうとき他の陽性者はどうしているんだろう…」「他の陽性者に会ってみたい」という当事者の声を耳にすることがあった。そのような声や診療チームの後押しを受け、当会では、平成22年7月、当事者同士で語り合える場として「沖縄・陽性者ミーティング」（以下「Mtg」）というサポートグループを立ち上げた。以来3か月毎に継続開催されており、第14回（予定）を数える。

大都市では、当事者主催による自助グループが盛んにおこなわれているが、コミュニティの規模が比較的小さい、沖縄のような地方都市では匿名性が保たれにくくプライバシーの漏れる不安が起きやすい。しかしながらMtgは、安心して聞いたり話したりできる場として8割以上の参加者から好評価を得ている。その要因として著者は、Mtgの運営システムの中に3つの要素を見出している。

ひとつ目は【職業性】である。当事者というアイデンティティには、様々な職業やパーソナリティが内包されるため、ともすれば、当事者主催の場合、信頼できる相手なのかといった警戒心や、うまくやっつけられる相手なのかといった相性が問題になりやすい。その点、職業的アイデンティティには、守秘への社会的責任や個人的感情の抑制という側面が内包されるため、参加者からの信頼が得られやすいばかりでなく、主催者との個人レベルの相性も問題になりにくいと考える。

二つ目は、人の心理に関心に向けるという【専門性】である。参加者からも「Co主催なので安心」という声が聞かれたように、気持ちに配慮してもらえるという期待は安心感につながる。例えば、Mtgで思いがけず顔見知りになって動揺した参加者を想定し、ファシリテーターが個別に話をうかがって相手に守秘への意識づけをおこなうという手続きを用意している。Mtg外での交流については、個人の判断に任せつつ、相手との個人的な問題からMtgに参加しにくくなるリスクもあることを明示している。さらに、次回に話せるという継続性を保証することでプライバシー漏えいを抑止しながら、次回までの受け皿として、拠点病院での個別カウンセリングも紹介している。

三つ目は【組織性】である。いくら【職業性】や【専門性】を掲げたとしても、組織的な運営がなければ続けることはできなかった。Mtgは、当会のHIVワーキンググループの活動の一環として、共同で事務作業をしたり運営上の課題を検討したりすることがシステム化されている。もう一つ欠かせないのは、各拠点病院での診療チームの存在である。Coもその一員であることにより、Mtg開催について、特に新規陽性者に重点的に案内していただくなど、快く協力いただけている。参加者の募集ルートを、診療チームから受診患者へ直接紹介するという流れに限定することは、参加者に安心・安全を担保するための手段ともなっている。

【シンポジウム 5 (社会)】

Global epidemic and local access to cART in the era of TasP

世界における HIV/AIDS の実態と TasP 時代の HIV の予防啓発の取り組み

■座長： Shigeki Takemoto (Clinical Laboratory Department, National Hospital Organization Kumamoto Medical Center)

Wataru Sugiura (Department of Infectious Diseases and Immunology, Clinical Research Center, National Hospital Organization Nagoya Medical Center)

■シンポジスト：

Participants of JICA training course ‘3rd Prevention and Control Measures of AIDS for Next Decade’.

Kimiyo Kikuchi (Department of Community and Global Health, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo)

趣 旨：

Effective combination of antiretroviral therapy (cART) and free support of HIV/AIDS changed the situation of patients. It is well established that increasing proportions of morbidity and mortality in HIV-infected patients are not directly attributable to HIV. In the era of treatment as prevention (TasP), pre-exposure prophylaxis and earlier introduction of cART are promising way for AIDS control because cART can reduce plasma and genital viral load to undetectable levels. However, despite significant success in scaling up cART programs, many people living with HIV/AIDS are lost at every step along the continuum of care. It is recognized that poor retention of patients in care is a major driver of this poor program performance and increased morbidity and mortality. Furthermore, the worldwide economic crisis may affect the policy and the strategy in the future. To figure out the current issues of HIV/AIDS care in the era of TasP, we discuss the following topics: Price reduction and introduction of generic antiretroviral drugs; Retention on cART and loss to follow-up; High risk of cART non-adherence and delay of cART initiation in pediatric treatment. Finally, we would like to conclude what we can do for the next decade worldwide.

S5-4) Effective antiretroviral therapy in the era of TasP

Kimiyo Kikuchi

Department of Community and Global Health, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

Under the framework of treatment as prevention (TasP), a recent WHO guideline recommends early ART initiation for HIV infected adults regardless of the CD4 cell count or disease stage. All HIV positive children under the age of five are also recommended to start ART as their mortality rate is high (80%) when ART is not given early.

However, retention in care is a great challenge especially for children, as their care is mostly relies on the caregivers. When the ART adherence is poor, early ART initiation may raise the risk of resistance. According to our cross-sectional study conducted in Rwanda for 717 HIV positive children, almost half (49.5%) were not adherent to ART. Factors associated with non-adherence were also identified, such as double orphan status, poor caregiver-child relationship, pill burden, and child's poor nutritional status. In focus group discussions, their caregivers reported lack of food, children's treatment fatigue and stigmatization. Other studies also have shown similar findings. The guideline show what should be done, but in practice, we have to overcome many social and cultural barriers.

Expanding TasP requires improved adherence with intensive monitoring system. To use ART more effectively in the era of TasP, adherence should be more improved.

【シンポジウム6(基礎)】

新しい抗エイズ治療を目指した基礎研究：若手研究者によるアプローチ

■座長： 塩田達雄（大阪大学微生物病研究所）
馬場昌範（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科）

■シンポジスト：

桑田岳夫（熊本大学エイズ学研究センター）

瀨崎隆之（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科）

天野将之（熊本大学医学部血液内科学・膠原病内科学・感染免疫診療部）

岩谷靖雅（(独) 国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター）

趣 旨：

1985年に満屋博士らによって、最初の抗HIV-1効果であるAZTが同定されて以来、核酸系逆転写酵素阻害薬、プロテアーゼ阻害薬、そして非核酸系逆転写酵素阻害薬と、異なる作用機序を持った薬剤が次々と実用化された。複数の抗HIV-1薬が出そろったことにより、これらを組み合わせた多剤併用療法（cART）が確立され、エイズは「不治の病」から「制御可能な慢性疾患」へと、その姿を大きく変えるに至った。一方で、種々の薬剤を長期間使用することによる、多剤耐性ウイルス出現や慢性毒性の問題が次第に明らかとなってきた。これらの問題に対応するため、欠点を改良した新しい世代の逆転写酵素阻害薬やプロテアーゼ阻害薬が開発されるとともに、最近ではインテグラーゼやウイルス侵入機構を標的とした、新しい抗HIV薬も実用化され、特にインテグラーゼ阻害薬はcARTにおいて大きな位置を占めるようになった。また、いくつかの薬剤を一定割合で1つのタブレットにした「合剤」が開発され、「1日1回1錠」の服用も可能となっている。

このように、成熟期に達した感のある抗HIV-1化学療法であるが、基礎的研究の最前線では、例えば長く体内に残存する慢性潜伏感染細胞のコントロールなど、現在のcARTの欠点をカバーし、より有効な治療法の確立を目指して、既存の薬剤とは異なる分子を標的とする薬剤や、新規のコンセプトによる治療法について、引き続き多くの研究者が努力を続けている。

そこで本シンポジウムでは、「新しい抗エイズ治療法を目指した基礎研究」をテーマとして、最初に馬場（鹿児島大学）から「新しい抗HIV-1薬に関する研究の現況」について概説した後、この分野において精力的に研究活動を行っている若手研究者4名から、これまでの研究成果について発表をして頂くことで、抗HIV-1薬研究の将来について考えたいと思う。具体的には、桑田岳夫先生（熊本大学）からは「中和抗体と抗CCR5阻害薬」について、瀨崎隆之先生（鹿児島大学）からは「Tat/Cyclin T1の相互作用を標的とする薬剤」について、天野将之先生（熊本大学）からは「カプシド蛋白を標的とする薬剤」について、そして岩谷靖雅（名古屋医療センター）からは「Vif/APOBEC3を標的とする治療薬開発の戦略」について、お話頂く予定である。

S6-1) 中和抗体と抗 CCR5 阻害薬 (Env)

桑田岳夫

熊本大学エイズ学研究センター

抗エイズ療法の進歩はエイズ患者の予後を著しく改善したが、長期間の治療による薬剤耐性ウイルスの出現が問題となっている。このため、これまでとは異なる標的に対する薬剤の開発や、薬剤耐性ウイルス出現を抑えることのできる治療法が求められている。本研究では、HIV-1 のコレセプターである CCR5 が HIV-1 エンベロープ (Env) と結合する領域が、CD4-induced (CD4i) 部位や V3 ループ等の中和抗体エピトープであることに着目し、中和抗体と抗 CCR5 阻害薬による併用療法の可能性を探った。

CCR5 阻害薬耐性 HIV-1 株の中和抗体に対する感受性をあきらかにするため、CCR5 阻害薬耐性株として、HIV-1 の臨床分離株である KK より誘導された *cenicriviroc* 耐性株 KK₆₅₂₋₆₇ を用い、Env gp120 の V3、CD4i、CD4 binding site (CD4bs)、gp41 membrane-proximal external region (MPER) をエピトープとする種々の抗体に対する中和感受性を TZM-bl 細胞を用いて決定した。中和抗体 1C10 (V3)、4E9C (CD4i)、49G2 (CD4bs) は親株 KK を中和しなかったが、*cenicriviroc* 耐性株 KK₆₅₂₋₆₇ を強力に中和した。また、VRC01 (CD4bs) は KK と KK₆₅₂₋₆₇ のどちらも中和したが、KK₆₅₂₋₆₇ の方が IC₅₀ 値で 18 倍中和感受性となっていた。10E8 (gp41 MPER) の中和活性はどちらのウイルスでも同程度であった。この結果は、*cenicriviroc* 耐性の獲得によってウイルスが中和感受性になることを示唆している。さらに、KK₆₅₂₋₆₇ を抗 V3 抗体 1C10 存在下で継代し、1C10 に抵抗性 (IC₅₀ 値で約 30 倍) である KK_{652-67/1C10-7} を得た。KK_{652-67/1C10-7} は野生型の KK と同程度に *cenicriviroc* に感受性であり、1C10 からの逃避によって *cenicriviroc* 感受性となったことを示している。シュードウイルス・クローンをを用いた解析により、V3 領域の R315K が 1C10 抵抗性に重要であり、*cenicriviroc* 感受性の回復には G324R, S446T, E735K 等のアミノ酸置換の関与が示唆された。

本研究によって、中和エピトープを露出させるような Env gp120 の構造変化が CCR5 阻害薬 *cenicriviroc* 存在下での増殖に有利に働くことが示唆された。また、CCR5 阻害薬と中和抗体への耐性が両立し難いことも示唆された。これらの結果は CCR5 阻害薬と中和抗体を組み合わせた新規治療法の可能性を示している。

S6-2) Tat/Cyclin T1 の相互作用を標的とする薬剤 (Tat)

瀨崎隆之

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科

HIV-1 の転写過程は、宿主DNAにインテグレーションしたプロウイルスDNAから、ウイルスゲノムRNAが増幅する唯一のステップであり、このステップは、HIV-1 のTatタンパクにより活性化される。本研究は、新たな分子を標的とすることによりHIV-1複製を阻害する化合物の同定するために、HIV-1の転写過程において形成されるTat/Cyclin T1複合体のインターフェースを標的とする阻害剤の探索を行った。Cyclin T1のTat結合サイトに対して、約3,000,000種類の化合物の*in silico*スクリーニングを実施し、高いドッキングスコアを示した化合物について、*in vitro*における抗HIV-1活性を慢性感染細胞OM-10.1において調べたところ、ウイルス産生を抑制する2種の化合物(C1とC2)を同定することに成功した。さらにC1とC2の構造類似体8種について、同様に抗HIV-1活性を調べたところ、7種の化合物には活性が認められなかったが、1種の化合物(C3)についてはより高い抗HIV-1活性を示した。また、C3は、別の慢性感染細胞U1からのウイルス産生も抑制した。さらに、C3は、HIV-1 (III_B株)が急性感染したCEM, MOLT-4, およびPBMCからのウイルス産生を抑制した。さらに、C3がHIV-1 LTRの転写活性化に与える影響を、LTRの下流にレポーター遺伝子を組み込んだW-3細胞を用いて調べたところ、C3は、TatによるLTRの転写活性化を阻害したが、NF- κ Bによる活性化には影響を与えなかった。この結果と一致して、C3は、HIV-1転写過程において活性化されるRNAポリメラーゼIIのリン酸化を抑制するとともに、TatとCyclin T1の相互作用を阻害することが分かった。これらの結果は、本研究が*in silico*スクリーニングの標的としたCyclin T1のTat結合サイトが、抗HIV-1低分子阻害剤を同定するために有効であることを示唆しており、C3の化学構造はHIV-1の転写過程を標的とする新たな阻害薬を開発するためのリードになると思われる。

S6-3) HIV-1 Capsid 蛋白 (CA) の挿入変異がもたらす CA 自己崩壊の分子機構の解明および CA 阻害活性を有する低分子化合物の検索・同定

天野将之¹、Pedro Miguel Salcedo-Gomez¹、満屋裕明^{1,2}

¹ 熊本大学医学部・血液内科学・膠原病内科学・感染免疫診療部、

² Experimental Retrovirology Section, NCI, NIH, DHHS, Bethesda, MD, USA.

【目的】HIV-1 Gag 領域における開裂部位近傍のアミノ酸挿入変異は Gag 前駆蛋白に対する耐性変異 PR の酵素活性を代償するが、この代償は完全ではなく、耐性株の複製能は野生株と比し依然損なわれたままである。我々は挿入変異による HIV-1 のウイルス学・構造学的特性の変容について詳細な検討を行っており、特定部位の Gag Capsid 挿入変異株において経時的に進行する Capsid 蛋白 (CA) の著明な自己崩壊が起こり、そのような変異株では感染性や複製能が著しく低下・欠損し、挿入変異 CA を単独発現させた場合も同様に CA の著しい自己崩壊を認める事等を過去の本学会において報告してきた。挿入変異 CA 自身が構造学的変化により不安定化し自己崩壊へと進む機序が推測され、本現象が薬剤耐性変異株における低複製能に関連していると考えられた。

我々は本現象の解析を出発点とし、CA を標的とした新規 HIV-1 感染症治療法開発につながる低分子化合物の検索を進めている。

【方法】結晶構造解析より得られた CA の表面構造を用いて、挿入変異が入る事により著しい CA の自己崩壊をもたらすアミノ酸部位の近傍に、低分子化合物が結合し得る十分な空間を有する疎水性 cavity を同定、実際に購入可能な 8,555,483 個の化合物データより、化合物を経口投与した際に生体内での ADME に影響を及ぼす要素を考慮した上で druggable な 6,842,684 化合物データを抽出、virtual docking simulation の手法を用いて各化合物と標的 cavity 間における binding score を算定、score の良い化合物に関しては実際に購入し、MT2 細胞を用いた MTT assay により実験室内野生株である HIV-1_{LAI} に対する抗ウイルス活性を評価した。明らかな抗 HIV-1 活性を示した化合物 (hit 化合物) について、MT4 細胞や PHA-PBM を用いた p24 assay により臨床分離株及び高度多剤耐性株に対する活性を評価した。また、hit 化合物が実際に CA の自己崩壊を誘導し得るか検討する為に、hit 化合物を添加した lysis buffer を用いて、HIV-1 CA を単独で強制発現させた細胞から cell lysates を作成し、定温静置した場合の CA の経時的変化を ELISA 法および WB 法にて評価した。

【結果】*In silico* および *in vitro* スクリーニングは現在進行中であるが、現時点までに 29 種類の抗 HIV-1 活性を有する化合物群を新たに同定、半数以上はそれぞれ異なった基本骨格を有し、そのうち 10 以上の化合物は DRV を含む既存の抗 HIV-1 剤高度耐性株に対しても有効であった。また CA の著明な自己崩壊を誘導する複数の化合物群を発見した。

【考察】本研究は CA 阻害という新しい機序による HIV-1 感染症治療法の開発に発展し得るものと考えられる。

S6-4) Vif/APOBEC3 を標的とする治療薬開発の戦略 (Vif)

岩谷靖雅

(独) 国立病院機構 名古屋医療センター 臨床研究センター

ヒト免疫不全ウイルス (HIV) が分離されて間もなく、HIVが増殖するためにはウイルスがコードする Vif タンパク質 (当初、“A” 遺伝子産物と呼ばれていた) の発現が必須であることが報告された (Strebel *et al.* Nature, 1987)。1992年、足立らの研究によって、Vifによる機能は細胞内因子に依存することが明らかにされた (Sakai *et al.* JVI, 1992)。さらに10年経過し、その宿主因子はAPOBEC3Gであることが同定され (Sheehy *et al.* Nature, 2002)、抗レトロウイルス作用をもつシチジン脱アミノ化酵素であるAPOBEC3ファミリータンパク質の同定につながった。それ以降、多くの研究者によって、「HIVはVifを発現しAPOBEC3を分解に導き、APOBEC3の抑制システムを解除し増殖する」というしくみが明らかにされた。しかし、APOBEC3Gが同定されてから10年以上経過した現在もなお、Vif/APOBEC3を標的とした治療薬開発は実現していない。その要因のひとつとして、APOBEC3およびVifの構造学的な知見が乏しく、Vif/APOBEC3の結合における分子基盤は不明であったことが挙げられる。

そこで、我々はVif/APOBEC3の相互作用における特性を分子レベルで明らかにするため、X線結晶構造解析法により、Vifが結合するタイプ (Vif結合性) のAPOBEC3タンパク質の分子構造解析を試みた。その結果、2012年、世界に先駆けてVif結合性のAPOBEC3Cの分子構造を決定した。さらに、この構造情報を手掛かりに点変異解析を行い、Vifとの結合に重要な10個のアミノ酸残基を同定した。これらの残基は、負電荷を帯びた浅い“くぼみ”を形成していることが明らかになった。さらに、Vifとの結合領域は、他のファミリータンパク質 (APOBEC3DEとF) においても高度に保存されていることがわかった (Kitamura *et al.* NSMB, 2012)。これらの研究は、Vif/APOBEC3の結合における構造学的な分子基盤の一翼を明らかにしただけでなく、Vif/APOBEC3の相互作用を阻害することで宿主防御機構を活用した薬剤の探索に道筋をつけ、新しい抗HIV治療薬の開発にむけた動きをさらに加速するものと期待されている。

本シンポジウムでは、Vif/APOBEC3を標的とする治療薬開発の可能性と我々の取り組みについて紹介したい。

【シンポジウム7 (臨床)】

なかなか減少しない HIV 感染妊娠・いまだ散発発生する HIV 母子感染

■座長： 稲葉憲之 (獨協医科大学)
和田裕一 (国立病院機構仙台医療センター)

■趣旨の解説：
塚原優己 (国立成育医療研究センター周産期センター 産科)

■シンポジスト：

- 吉野直人 (岩手医科大学微生物学講座感染症学・免疫学分野)
喜多恒和 (奈良県立奈良病院周産期母子医療センター兼産婦人科)
外川正生 (大阪市立総合医療センター小児医療センター小児総合診療科・小児救急科、厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業・HIV 感染妊婦から出生した児の実態調査と健康発達支援に関する研究分担班)
塩田ひとみ (独立行政法人国立国際医療研究センター病院 エイズ治療・研究開発センター)

趣 旨：

厚生労働科研究班がわが国の産婦人科・小児科医療機関を対象として毎年行っている HIV 感染妊娠全国調査の結果によれば、HIV 感染妊娠は 1987 年の本邦第 1 例以来徐々に増加し、20 世紀末には年間 40 例程度までに至りました。その後 21 世紀に入り、HIV 感染妊娠の発生数は年間 30 ～ 40 例程度とその増加に歯止めが掛かっています。しかし残念なことに、21 世紀以降この 10 数年間は、多くの関係者の努力にも関わらず、HIV 感染妊娠例は依然として年間 30 ～ 40 例発生しておりいまだ減少傾向は見られません。

また HIV 母子感染に関しては、①妊娠中の抗ウイルス薬投与、②選択的帝王切開術による分娩、③新生児に対する抗ウイルス薬予防投与、④人工栄養の 4 骨子からなる予防対策完遂が不完全であった 1990 年代には年間数例程度の母子感染が発生していました。その後上記母子感染予防対策の普及により、21 世紀以降はほぼ母子感染が回避されるようになってきました。しかし残念ながら HIV 母子感染も HIV 感染妊娠と同様の推移をしています。すなわち、2000 年以降も、依然としておおよそ 1 ～ 2 年に 1 例程度の母子感染例が報告されています。

HIV 感染妊娠例の減少と HIV 母子感染例ゼロをめざすためには、現在わが国で行われている種々の対策を再評価し、問題点を抽出し、その改善策を考案することが重要です。この機会に HIV 母子感染に様々な関わりをお持ちの学会会員と議論を深めたいと考えます。各シンポジストの方々には以下の観点で発表を進めていただくようお願いいたしました。

座長は、厚労科研 HIV 母子感染研究班で研究代表者としてこれまで私たちをご指導下さいました、獨協医科大学学長の稲葉憲之先生と仙台医療センター院長の和田裕一先生にお願い致しました。

吉野直人先生：妊婦 HIV 検査の実施率もこの 10 数年でほぼ 100% を達成することができましたが、残り僅かの非実施例について、その原因と対策について検討してください。

喜多恒和先生：わが国における HIV 感染妊娠発生数の年次推移と HIV 感染妊娠例の妊娠帰結（分娩・中絶）等に関する報告をお願いします。その上で、HIV 感染妊娠発生の原因とその更なる減少と母子感染ゼロに向けた方策等の検討をお願いします。

外川正生先生：わが国における母子感染児の出生後の経過についての報告をお願いします。また、これまでの HIV 母子感染例の多くは予防対策不完遂の結果と考えられています。その医学的・社会的背景などから、母子感染ゼロに向けた方策等の検討をお願いします。

塩田ひとみ先生：HIV 感染女性では望まない妊娠も少なくない現状が推察されています。HIV 感染女性の性行動に関して、性感染症予防と避妊の両局面を軸として行っている現在の教育・指導および相談・支援の現状と課題及びその対応について検討をお願いします。

S7-1) 妊婦 HIV 検査の現状と課題

吉野直人^{1,2}、喜多恒和²、外川正生²、稲葉憲之²、和田裕一²、塚原優己²¹ 岩手医科大学微生物学講座感染症学・免疫学分野² 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業

「HIV 母子感染の疫学調査と予防対策および女性・小児感染者支援に関する研究」班

岩手医科大学 微生物学講座 感染症学・免疫学分野

日本国内では、昭和62年に初めてHIV感染妊婦の出産例があり、その後も平成10年頃までHIV感染妊婦数は増加し続けた。HIV母子感染例も平成3年から平成12年には毎年2～9例あり、10年間で43例の母子感染例が報告された。その後、HIV感染妊婦に対する抗ウイルス薬療法、陣痛発来前の選択的帝王切開分娩、出生児への人工栄養などのHIV母子感染予防対策が普及し、現在では母子感染率は1%未満にまで低下させることが可能になっている。しかし、平成13年以降でも毎年30～40例程度のHIV感染妊婦が報告され、HIV母子感染例は散発的に発生している。

妊婦に対するHIVスクリーニング検査は、病院では平成11年に73.2%だったのが平成24年には99.9%に上昇し、診療所では平成15年に80.8%だったのが平成24年には99.5%になった。この検査実施率を元にHIVスクリーニング検査を受けず分娩する可能性があるHIV感染妊婦数は年間0.2人となる。垂直感染と母乳感染をあわせたHIV母子感染の自然感染率を50%とすると、5年に1度未検査のHIV感染妊婦が分娩し、10年に1度の割合で母子感染児症例が発生することになる。しかし、この推定値は平成19年から平成23年の5年間で4例の母子感染症例が報告されていることから、実際的な数値ではない。

そのため、HIVスクリーニング検査に関してより詳細な調査を行った。診療所では全妊婦にHIVスクリーニング検査を行っていない施設が4.6%、病院では1.6%存在した。これらの施設で全例に検査を行わない理由は、診療所では「分娩施設へ転院するため」が最も多く、妊婦健診は行うが分娩は行わない診療所ではスクリーニング検査実施率が低いことが明らかになった。また、スクリーニング検査の結果が陽性であった場合の対応を調査したところ、他施設に紹介すると回答した施設を比較すると、診療所では自施設で確認検査を行わず他施設に紹介する施設が病院よりも多いことが明らかになった。

HIVの母子感染は医療行為により十分に予防可能であることが周知されるようになったことで、妊婦におけるHIV検査が重要な検査のひとつとして認知され、妊婦HIVスクリーニング検査実施率は高い水準を維持している。しかし、転院を理由としたスクリーニング検査未実施やそのためのHIV感染判明の遅れ、スクリーニング検査偽陽性といった問題への対応は十分とはいえないことが示唆された。HIV検査実施率が上昇することにより新たにこれらの問題点がクローズアップされ、医療従事者のスクリーニング検査に対する理解や確認検査の必要性や告知のタイミングなど、HIV検査実施率が低かった頃と異なる啓発活動を推進するとともに、これら妊婦のHIV検査に対する諸問題に関しても十分に取り組む必要がある。

S7-2) わが国における HIV 感染妊娠の動向と近年の特徴

喜多恒和^{1,2}、吉野直人²、外川正生²、稲葉憲之²、和田裕一²、塚原優己²

¹奈良県立奈良病院周産期母子医療センター兼産婦人科

²厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業

「HIV 母子感染の疫学調査と予防対策および女性・小児感染者支援に関する研究」班

わが国における2012年末までのHIV感染妊娠数は、前年の報告から26例増加し803例となった。HIV感染妊娠の年間報告数は、2010年37例、2011年34例、2012年33例と減少傾向は見られていない。最近5年間の174例でみると、日本人妊婦は47%となり、日本人同士のカップルが40%を占める。母子感染予防対策マニュアルの浸透により、HIV感染の早期診断と治療および選択的帝切分娩が広く行われるようになった結果、経膣分娩は明らかに減少し、最近5年間で4例(3%)のみである。一方緊急帝切分娩は31例(24%)を占めるが、これらのうち70%は切迫早産や前期破水などの産科的適応によるものであり、児の異常や未受診妊婦の飛び込み分娩は15%のみで、その結果緊急帝切分娩による母子感染はみられていない。2000年以降の母子感染率は、抗ウイルス薬投与と選択的帝切分娩の組み合わせにより0.4%(227例中1例)となった。抗ウイルス薬を投与することにより、投与しない場合より母子感染率を5.4～20.0%低下させ、選択的帝切分娩は経膣分娩より母子感染率が0～14.2%低いことが分かった。しかしながらHIV感染妊娠の年間報告数が30例程度から減少しない要因として、感染判明後の再妊娠が増加傾向であることがあげられる。HIV感染と診断されたのち新たに妊娠したのは、1回が150例、2回が42例、3回が16例、4回が2例であった。1回目と2回目の妊娠転機は選択的帝切が56%と45%で、経膣分娩はわずかに3.8%と3.3%であったが、人工妊娠中絶は20%と25%も占めていた。最近5年間の174例でみると、分娩後に感染が判明したのは4例のみで、妊娠中に感染が判明したのは54例(31%)であったにもかかわらず、感染判明後初めて妊娠は67例(38.5%)、2回目以降の妊娠は49例(28.2%)もあった。さらに後2者の人工中絶率は20.9%と28.6%で一般的な人工妊娠中絶率16%と比較し高いといえる。今後はHIV感染女性に対する教育啓発をさらに重視する必要がある。また妊婦に対するHIVスクリーニング検査率は99.8%まで上昇し、未検査のまま分娩に至るのは年間わずか2000人程度で、1万人に1人というHIV罹患率から予測すると母子感染は10年間に1例しか発生しないであろうと期待される。今後もHIV感染妊娠の動向を継続的に把握することによりHIV母子感染ゼロを目指したい。

S7-3) HIV 感染女性から出生した児 (子ども) の罹病について

外川正生^{1,2}¹大阪市立総合医療センター小児医療センター小児総合診療科・小児救急科²厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業・

HIV 感染妊婦から出生した児の実態調査と健康発達支援に関する研究分担班

HIV 母子感染は適切な方策によって 100% 近く予防し得るが、感染妊婦と新生児双方の病状に対応可能な施設は限定される。厚労科研・塚原班の小児科チームが平成 24 年度に行った調査から子どもの罹病を検討した。

【対象と方法】全国病院小児科 2,526 件に葉書による一次調査で子どもの診療経験を問い、IC の得られた例について二次詳細調査を行った。

【結果】過去 1 年間に新規の、あるいはそれ以前で未報告の子どもがあった 24 施設に二次調査を行い、14 施設から非感染 16 例、未確定 2 例の報告があった。内 2 例は既報告と重複し、新規の解析対象は 16 例であった。地域分布は関東甲信越 10 例、東海 1 例、近畿 4 例、外国 1 例であった。母親国籍は日本 10 例、不明 2 例、東南アジア 3 例、アフリカ 1 例であった。7 例において同胞が 1 ないし 3 人あり同胞に感染は無かった。妊婦の抗ウイルス薬 (ARV) は、妊娠前から服用が 8 例、妊娠中開始が 6 例であった。キードラッグは RAL : 1 例、NFV : 1 例、LPV/r : 10 例、EFV : 1 例、不明 : 3 例であり、バックボーンは AZT (+ 3TC) を含むものが 10 例、ABC (+ TDF or 3TC) が 2 例、d4T (+ 3TC) が 1 例、不明 3 例であった。1 例で 2NRTI + NNRTI + PI が併用された。分娩前の CD4 カウント ($/\mu\text{L}$) は 171 から 3690 に分布し、ウイルス量 (コピー / mL) は 11 例が測定感度以下、その他も 610 以下であった。分娩様式は予定帝王切開 12 例と緊急帝王切開 3 例、不明 1 例であった。全新生児が断乳され、ARV は AZT 単剤 15 例、AZT + 3TC が 1 例であった。新生児期異常は貧血 15 例、多指症 1 例、早産児 + 複合奇形が 1 例、早産児 + 低出生体重児 + RDS + 脳室内出血が 1 例、新生児一過性多呼吸が 1 例であった。過去 14 年間の調査により、子どもの累積は 406 例となり、感染 48 例、非感染 277 例、未確定・不明 81 例となった。過去 2 年は感染例が無く、分娩様式別母子感染率は予定帝王切開群 2.6%、予定帝王切開で母子共 ARV あり群 0.8% となった。

【子どもの予後】感染 48 例の予後は、小児 HIV 感染症の臨床分類 (CDC、1994 年) の N ~ A : 13 例、B : 3 例、C : 9 例、死亡 : 9 例、帰国 : 1 例、不明 : 13 例であった。その他の 358 例で死亡が 5 例あり、詳細は母児共に ARV あり・予定帝王切開・断乳が行われた例が 2 例 (生後 2 ヶ月と 3 ヶ月に原因不明突然死)、母児共に ARV あり・緊急帝王切開・断乳が行われた例が 1 例 (生後 6 ヶ月に原因不明突然死)、妊娠前からの ARV が奏功したが胎盤早期剥離から児の死亡 1 例 (生後 2 日)、未受診で経膈分娩・児に ARV・断乳され遷延性肺高血圧から救命し得なかった 1 例 (生後 2 日) であった。

【考察】感染例の予後は免疫状態に依存するが、非感染例の罹病と予後については不明点が多い。中長期的予後調査を体系的に整備する必要がある。

S7-4) 女性 HIV 感染者への療養支援 ～性感染症予防と妊娠について～

塩田ひとみ

(独) 国立国際医療研究センター病院 ACC
コーディネーターナース

2012年12月末の動向委員会の報告によると、HIV/AIDS累積患者数は21,422名。うち、女性患者は2,886名と(約13.4%)と少ない。

女性には妊娠、結婚、出産といった、女性特有のライフイベントがあるが、患者数の少なさから、医療者の診療、ケア経験が少なく、女性特有の支援に結びつきにくい。

さらに、女性患者同士の交流の機会も少ないため、女性患者には、ピアカウンセリングのような患者同士の支え合いの関係が生じにくいといった背景がある。

(独) 国立国際医療研究センター / ACCにおける、2012年5月末日までのHIV感染女性の登録患者数は273名で、うち、ACCと当院の婦人科に通院している患者(転院、母国への帰国、セカンドオピニオン、受診中断、死亡の患者は除外)は87名いる。

その患者背景は、年齢は33歳(中央値)、「生殖年齢」と言われる20～45歳は71名(81.6%)であり、日本におけるHIV感染女性の動向とほぼ同様である。

生殖年齢にある女性患者が8割以上を占める中、既婚者は53名(60.9%)おり、HIV感染後に妊娠経験のある患者は37名(42.5%)、このうち中絶経験のある患者は19名で、HIV感染後に妊娠した患者の約半数が、望まない妊娠を経験していることとなる。

感染予防、避妊のため、safer sexが推奨されるが、望まない妊娠を経験した患者からは、「相手への感染を心配し、感染していることを伝えたが、コンドームを装着してくれず、相手の了解済みの行動のため、それ以降予防をしていない」などの声が聞かれ、患者自身は感染のリスクを理解しているが、パートナーの理解不足もあり、safer sexに結びつかない現状がある。

その他、女性HIV感染者のライフスタイルの中で、女性に特有の悩みや問題があり、それに対し、支援を必要としている。

例えば、初診時では、感染したことによる、妊娠・出産へのあきらめや心配を持つ患者や、外来受診時に女性患者に会うことが少ないために、女性患者は自分だけではないか、と孤独感、孤立感を抱えるケースもある。

また、結婚、妊娠、中絶、出産、育児といった、女性のライフイベントごとに、悩みや問題を抱え、地域やサポーターの支援を必要とするケースも多い。

さらに、女性患者の6割以上がHPV陽性という調査の結果もあり、妊娠、出産希望がありつつも、子宮頸癌による機会の喪失がないように、半年～1年に1回の婦人科健診をすすめている。

望まない妊娠を防ぐための、患者・パートナーへの教育、意識付けや女性患者の仲間づくり、サポート形成、また、定期的な婦人科の健診をすすめていくことは、今後の女性HIV患者の支援の課題である。これらの課題に対する具体的支援について事例をもとに検討する。

【シンポジウム8 (看護)】

HIV 陽性者にとって医療者による精神的支援とは？

■座長： 大野稔子（北海道大学医学部附属病院）
前田ひとみ（熊本大学大学院生命科学研究部看護学講座）

■演者： 本城綾子（国立病院機構 刀根山病院）
仲倉高広（国立病院機構 大阪医療センター臨床心理室）
患者有志

趣 旨：

抗HIV薬の進歩により、服薬しやすい治療薬も開発され、HIV陽性者の生命の予後は著しく改善されてきました。しかし、現在のところ、治療を開始しても感染者の体内からHIVをすべて排除することは難しく、Highly Active Anti-Retroviral Therapyを開始したら、生涯服薬を継続しなければなりません。また、治療による生命予後の延長に伴い、将来の予測がつかず、人生設計への不安を抱えているHIV陽性者も増えてきており、長期的視野に立った患者支援が求められます。さらに、HIV陽性者の多くが性的接触による感染であり、セクシュアリティに関連するスティグマを伴う疾患であることから、相互のコミュニケーション不足により医療従事者がHIV陽性者の置かれている現状を十分に把握しきれないままケアや支援や行われている事例もあります。さらにHIV陽性者側も活用できる資源を理解・認知しないままに療養生活上の課題を抱えている場合も少なくありません。これらが示すようにHIVに感染したことがきっかけで、人生のすべての面に影響を及ぼし、マイナスの感情を生んでしまい、その結果、精神的に不安定になり、不安や抑うつ状態が引き起こされることがあります。

先行研究によって、抑うつ症状はHIV陽性者のQOLに影響を及ぼすだけでなく、AIDS症状の進行にも関連していることが示されています。そのため、HIV陽性者の抑うつを早期に発見し、ケアすることは重要ですが、抑うつ症状や程度は様々であるため、判断が難しく、介入に対して困難を感じている医療従事者は多いと思われます。実際に、昨年度に調査した、日本エイズ学会認定看護師制度における認定講習会で企画してほしいテーマとして最も多かったのが「HIV陽性者に対する精神的支援」でした。

そこで、HIV陽性者にとってどのようなことが精神的支援となるかを共に考える機会を持つことによって、日々の臨床実践に繋いでいきたいと思い、このシンポジウムを企画しました。最初に、陽性者が考える「医療者による精神的支援とは何か」についてお話いただきます。次に、仲倉高広様には医療者による精神的支援について心理専門職の立場からお話をいただきます。最後に、本城綾子様には慢性疾患専門看護師として、外来で慢性疾患患者の療養支援を中で「精神的支援」をどのように位置づけ、実践されているかをお話いただきます。これらを踏まえて、HIV陽性者への医療者による精神的支援のあり方についての議論を深めたいと考えています。

S8-1) 看護者による精神的支援とは？

本城綾子

慢性疾患看護専門看護師
独立行政法人国立病院機構 刀根山病院

私は、慢性疾患看護専門看護師として主に慢性呼吸器疾患患者の療養支援を実践してきた。慢性呼吸器疾患は慢性進行性であり、呼吸機能を始め徐々に身体機能は低下していく。患者は常に息切れに悩まされ、自分ではどうすることもできない無力さを感じながら生きる努力をしている。このような人々が病いと共に生きていくためには、精神的支援は必須である。しかし、患者と関わる時には精神的支援にねらいを定めず、目の前の課題から取り組んでいる。それは、その時点での病状や生活背景などにより、患者にとっての精神的支援は変化すると考えるからである。いくら看護者が精神的支援をしようと思っても、患者にとってタイミングや内容にズレがあれば、かえって苦痛を与えてしまう恐れがあると思う。

これまでの実践では、目の前の患者の苦痛を軽減できる方法はないか試み、患者と共に生活の工夫を考え、時には看護者としての無力さに苛まれながらも、患者に寄り添おうとする姿勢を貫いてきた。これらの実践を継続することで、結果的に精神的支援につながったと考えられる事例が出てきた。その評価の判断は、患者の直接的な発言や家族の発言、患者の態度や療養行動の変化などである。

そこで、これまでの実践事例を振り返り、精神的支援につながった事例には、どのような実践があったのかを抽出すると以下の内容があがった。

1. 患者を知る：患者が看護者と出会うまでの人生において、どのように病いを体験してきたのか、その体験は患者にとってどんな意味があるのかを患者と共に振り返る。
2. 苦痛を見極める：今、患者が苦しんでいる元は何かをアセスメントする。身体症状があれば、それを軽減するための対処法を考える。
3. 苦悩を表現するのを助ける：患者から語りを引き出すのではなく、語り始めるのを待つ。
4. 共同の目標を持つ：患者が大切にしているものを守るためにはどうすれば良いか、共に方略を練る。

これらの実践を行った具体的な事例を紹介しつつ、HIV陽性者にとって看護者による精神的支援とは何かを皆様と共に検討し、学びとしていきたい。

S8-2) 「精神的支援」ということばをめぐって臨床心理士が考えること

仲倉高広

国立病院機構 大阪医療センター臨床心理室

1、シンポジウムのタイトルについて、臨床心理士の視点から考える

タイトルである「HIV陽性者にとって医療者による精神的支援とは？」はなかなか興味深いものがある。企画者の意図的か無意図的かはわからないが、精神的支援はどのようなものが大事で、どのように実施していけばよいのかとの思いがにじみ出ているように感じる。文末に「何か」(what) や、「どうするのか」(how)、「必要か」(which) など続けることができ、いろんなことが連想される。

さらに、「① HIV陽性者にとって、②医療者による、③精神的、④支援とは？」と文節で区切ると、それぞれに言及したくなるタイトルでもある。各文節で限定していることについて、私はどう考えるか述べ、他のパネリストの先生とディスカッションしたい。

2、精神を支える／精神で支える

本抄録では、精神を心理ということばと同意語として使用する(以下、心理を使用)。次に、精神的支援ということばについて考えてみたい。psychological supportやmental supportのように、心理(学)的な方法を使用して支援するのか、対象となる方の心理的側面を支援するのか、両者は分かちがたいが、まず整理することを試みる。

心理(学)的介入の支援は、心理(学)を基に支援することである。ここで、臨床心理士を含むチームのかかわりが見えてくる。つまり、心理学的な方法は主に臨床心理士が行い、ここを通じて行う支援は他領域ができることである。ただ、対象となること・問題は、心理的なこととは限らない。睡眠などの生理・行動的なものも対象となる。

一方、利用者となる方の心理的側面への支援という意味の場合、心理的な側面への支援方法は、心理(学)的な方法とは限らない。寝たきりの方への足浴など、日常生活行動への援助が心理的な側面への支援になるのはご存知のことと思う。

以上のように、「精神的支援」とは、それぞれがそれぞれの技能を尊重し、かかわっていくことが必要になる。

3、臨床心理士の心理学的支援とその制限・限界、および他の領域の可能性や連携

最後に、私が考える臨床心理学的な支援とその制限・限界を紹介し、他の領域への期待と可能性や連携について考える。

極端な表現をすれば、臨床心理士の制限・限界は、介入方法としての身体性と精神性、社会性だと考える。薬物療法やタッチングなどの身体性を通じての心理的側面への介入、“なぜ存在するのか”などスピリチュアルや実存、精神性を通じた介入、社会資源や、家族、職場、地域社会などの社会性を通しての介入は、臨床心理士の専門外である。また、生活を視座に置き、身体性と精神性、社会性を通し支援するのが看護だとすると、日常生活行動への援助に加え、それぞれのマネジメントも大事である。

【公開シンポジウム1】

エイズと悪性腫瘍

- 日時： 11月21日（木） 17:00～19:00（120分）
- 会場： 第4会場（熊本市国際交流会館 6階 ホール）
- 座長： 岡田誠治（熊本大学エイズ学研究センター 教授）
加藤哲朗（東京慈恵会医科大学附属柏病院感染制御部 診察医長）
- 挨拶： 木村 哲（公益財団法人エイズ予防財団 理事長）
- シンポジスト：
 - 岡田誠治（熊本大学エイズ学研究センター 教授）
 - 永井宏和（(独)国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター 血液腫瘍研究部長）
 - 大熊裕介（がん・感染症センター都立駒込病院呼吸器内科 医員）
 - 川名 敬（東京大学医学部附属病院 女性外科副科長・准教授）
 - 四柳 宏（東京大学医学部附属病院 感染症内科科長・准教授）
 - 加藤哲朗（東京慈恵会医科大学附属柏病院感染制御部 診察医長）
- 主催 （公財）エイズ予防財団（平成25年度厚生労働科学研究費（エイズ対策研究推進事業）研究成果等普及啓発事業（国民向け））
- 共催 日本エイズ学会

公開講座開催にあたって

木村 哲

公益財団法人エイズ予防財団 理事長

HIV感染症による免疫能の低下は、日和見感染症のみならず悪性腫瘍の発生を招くこととなります。その発生メカニズムには少なくとも3つの機序が考えられ、その第1はEBウイルスやヒトヘルペスウイルス8などの感染症に関連し発生する悪性腫瘍です。第2は人体内でときどき偶発的に生まれている悪性細胞に対する免疫監視能の低下によるもの、第3にはHIV感染症の治療に使われる核酸系逆転写酵素阻害薬によって引き起こされる遺伝子異常によるものが考えられます。

抗HIV療法の発達・普及により日和見感染症が大幅に減少したのと同様に、恐らく第1、第2の機序による発がんも抑えられていると推定されますが、抗HIV療法の早期化・長期化に伴い第3の機序によるものは逆に増えているのかも知れません。しかし、もっと懸念されるのは抗HIV療法を受けないまま免疫不全が進行し、悪性腫瘍が生じてしまう事例があることです。

HIV感染症にみられることの多い悪性腫瘍と、その診断法・治療法の進歩について、研究成果を交えながら、専門家のお話をご紹介します。

公開 S1-1) エイズと悪性腫瘍

岡田誠治

熊本大学エイズ学研究センター 教授

かつてエイズは「不治の病」として恐れられていた。しかし、様々な抗 HIV 薬の開発と併用療法の普及により、HIV 感染者の生命予後は大幅に改善し、今やエイズは「コントロール可能な慢性感染症」として位置づけられるようになった。きちんと抗 HIV 薬を服用していれば、カリニ肺炎のようなエイズ特有の感染症で亡くなることはなくなってきたのである。ところが、エイズ治療の長期化に伴い、HIV 感染者でもメタボリック症候群、肝疾患、悪性腫瘍(がん)で亡くなるヒトが増えてきた。最近では、フランスなどの先進諸国では、HIV 感染者の 3 人に 1 人が悪性腫瘍で亡くなっている。以前から HIV 感染者では悪性腫瘍が合併しやすいことが知られていた。特に、悪性リンパ腫、カポジ肉腫、子宮がんはコントロールの悪いエイズ患者に多く合併し、エイズ指標悪性腫瘍に分類される。また、服薬によりエイズがきちんとコントロールされている HIV 感染者においても肺がん、ホジキンリンパ腫、肝臓がんのような非エイズ指標悪性腫瘍の合併が増えており、HIV 感染者の生命予後を揺るがすものとして問題になっている。

本邦においては、悪性腫瘍は昭和 56 年に死亡数第一位になって以来、一貫して死亡数・死亡率共に上昇し、平成 23 年には、約 36 万人(全死亡者の 3.5 人に 1 人)が、悪性腫瘍で死亡している。世界保健機構(WHO)では、悪性腫瘍の約 3 割以上が生活習慣の改善などで予防可能であるとしている。例えば、子宮がんなどのパピローマウイルスにより発症する悪性腫瘍には、予防接種が有効であり、肝細胞がんは、治療により肝炎ウイルスを体内から排除することで、発症が予防できる。また、悪性リンパ腫のようなエイズ指標悪性腫瘍は、免疫不全状態で多く発生するため、エイズのコントロールが重要である。肺がんは喫煙が主な原因であり、禁煙によりその発症リスクは低下する。

本シンポジウムでは、① HIV 感染者に最も多く合併する悪性リンパ腫、② 一般に最も多い悪性腫瘍であり HIV 感染者で急増している肺がん、③ 肝炎ウイルスが原因となる肝細胞がん、④ パピローマウイルスにより発症する悪性腫瘍(子宮がんなど)に焦点を絞り、その予防と治療の最新の知見について、それぞれの専門家により概説する。これらの悪性腫瘍は、HIV 感染者ばかりでなく非感染者でも問題となっていることから、本シンポジウムが、がんの予防・早期発見に役立つことを期待している。

公開 S1-2) 悪性リンパ腫と HIV 感染

永井宏和

(独) 国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター 血液腫瘍研究部長

抗 HIV 薬の開発と多剤併用療法 (HAART) の普及によりエイズ関連の日和見感染症は劇的に減少し、HIV 感染者の予後は改善している。その中で近年の HIV 関連合併症として重要となってきたのは悪性腫瘍であり、中でも悪性リンパ腫が占める頻度は高い。悪性リンパ腫の発症は HIV 感染により約 60-200 倍に上昇するとの報告がある。

通常、HIV 非感染の悪性リンパ腫は強力な化学療法 (抗がん剤) により良好な治療効果が得られる。抗がん剤の副作用である感染症も適切な処置にて対処できることがほとんどである。また、近年は悪性リンパ腫に効果的な分子標的療法などの開発も目覚ましく、この 10 年間の診療成績は向上している。悪性リンパ腫は化学療法にて治癒可能な悪性腫瘍の代表的な疾患となってきた。

エイズリンパ腫は HIV 非感染の悪性リンパ腫に比べて進行が急速であることなどから難治性とされてきた。特に HAART が導入される以前は抗がん剤の使用により重篤な感染症を併発する頻度が高く、十分な用量の化学療法剤を使うことが出来ない状況であった。そのため治療成績は極めて不良であった。HAART 導入以降は合併感染症のコントロールが良好になり、エイズリンパ腫にも HIV 非感染悪性リンパ腫と同様な治療が行えるようになった。分子標的療法などの新薬もエイズリンパ腫にも使用できるようになり、治療成績は飛躍的に向上した。

しかし、更なる診療の向上・充実が望まれている。エイズリンパ腫治療法の開発、診療体制の確立、情報発信などは本邦で取り組んでいかなければならない課題であると考えられる。これまでのエイズリンパ腫治療はほとんどが海外で行われた臨床試験に基づいて行われているため、治療法の安全性と有効性を本邦においても検証する必要がある。エイズリンパ腫の治療には、HIV 感染症への理解が必要であり、血液腫瘍内科医とエイズ治療を専門とする感染症専門医の有機的な連携体制の確立は重要である。また、エイズリンパ腫は希少疾患であるため、なかなか有用な情報が行き届かない状況にある。患者、医療者がアクセスしやすい形態での情報発信のシステム構築が望まれる。

現在全国的な共同体制で対策を行っている。本シンポジウムではこれらの取り組みや実際のエイズリンパ腫の診療実態、されには HIV 非感染の悪性リンパ腫診療の進歩について紹介する。

公開 S1-3) HIV-1 感染者に合併した肺がんの国内の現状

大熊裕介

がん・感染症センター都立駒込病院呼吸器内科 医員

抗レトロウイルス薬の登場後、HIV-1 患者の予後は大きく改善した。結果、患者が高齢化することにより、非 HIV 患者と同様にがん（非エイズ指標悪性腫瘍）による死亡者も増加してきている。その中でも肺がんは死亡者数が最も多く、海外とりわけ米国ではもはや珍しい合併症ではなくなっている。日本では欧州と同程度の発症者数と考えられるが、アジア・アフリカ地域からの報告はほとんどなく、地域性というよりは、抗ウイルス療法の普及とこれによる HIV-1 患者の長期生存に関連していると考えられる。HIV-1 と肺がんの発がんについて、その関連性は不明であるが、メタ解析の結果、HIV-1 感染者に喫煙者が多いためというわけではなく、HIV-1 感染自体が危険因子となるようである。

HIV-1 患者に合併した肺がん患者の予後は、非 HIV 患者と比較して、極めて不良と報告されてきた。また、免疫・骨髄・その他臓器機能の低下もみられ、がん分野における臨床試験からも除外されるため、治療管理を非 HIV 患者と同様の診療ガイドラインを外挿できるかについても明確な答えは出ていない。しかし、抗レトロウイルス療法登場以降の近年の報告では、HIV-1 患者に合併した肺がん患者の予後は改善してきており、また、少しずつではあるが、非 HIV 患者との臨床的な違いが分かっている。結果、治療管理に関するコンセンサスが形成されることが期待される。一方、肺がん診療についても、特に進行期に対する化学療法についてはこの 10 年で抗がん剤やその組み合わせによる選択肢が増え、予後も改善してきている。分子標的薬が日常臨床で利用できるようになり、さらに治療戦略が複雑化したことにより専門性が高まり、腫瘍内科医による治療管理が重要となってきた。また、稀少合併症としての観点からは、日本国内での医療機関間の情報共有やコンセンサス形成も重要と考えられる。肺がんの遺伝子プロファイルについても人種による差異があることも判明しており、今後、東アジア地域として、HIV-1 感染者に合併した肺がんの状況を日本からも情報発信をしていく必要がある。

治療以外にも、HIV-1 診断早期からの禁煙指導、肺がんの早期発見のためのスクリーニング、また、終末期における医療サポートなど HIV-1 感染者に特化した包括的な肺がんの予防や社会的支援に関して、今後、議論が必要である。現状では、感染症専門医、臨床腫瘍医、看護師、薬剤師、ソーシャル・ワーカーなど、医療者間による協働が重要と考える。

公開 S1-4) 「HIV と悪性腫瘍」～ヒトパピローマウイルス

川名 敬

東京大学医学部附属病院 女性外科副科長・准教授

ヒトパピローマウイルス(以下HPV)による発がんはHIV感染と密接に関連している。HPVによって起こるがんとしては、子宮頸がんが最も有名であり、近年子宮頸がん予防ワクチン(HPVワクチンと呼ぶ)が国内でも定期接種化されたことで話題になっている。そのため、HPVやHPVワクチンは女性のみのことのように思われがちである。しかし、HPVによるがんには、肛門がん、陰茎がん、咽頭がん、など男性に主として起こるがんもあることを忘れてはならない。米国の統計によると、子宮頸がんを除くと、HPVによるがんの半分以上は男性に起こっていることが示されている。実は、HPVは、性活動の多様化によって子宮や膣のような女性生殖器だけでなく、口腔や肛門などにも感染し、そこに子宮頸がんと同じメカニズムでがんを形成する。このようなことから、国内のHIV感染者の大多数を占める男性においてもHPVによるがんは非常に重要な課題と言える。

HPVから子宮頸がんの発生には、HPVの持続感染が必須であり、ヒトの体内で免疫力によるHPVの駆除ができない場合ががん化する。HIV感染者では免疫不全状態ゆえにHPVの駆除が難しく、がん化しやすいことがわかっている。このような状況から、HPVによる子宮頸がんは、HIV感染におけるAIDS指標疾患として位置付けられている。

HPVの中で発がんに関与するタイプを発がん性HPVもしくはハイリスクHPVと呼び、約13タイプがそれに属する。男性のHPV関連がんである肛門、陰茎、咽頭がんでは、それらの90%近くがHPV16型、18型に起因する。そして、HPV16型、18型の感染を予防できるのが、現在日本で接種されているHPVワクチンである。

HPVワクチンは、主として子宮頸がん予防として、女性に接種されている。罹患者数や罹患年齢から子宮頸がんの予防が急務である。海外で行われた10000例以上の大規模臨床試験では、HPV16型、18型の感染予防効果が証明され、すでに子宮頸がんの前がん病変が減少し始めている国もある。さらに、HPV6型、11型が原因である尖圭コンジローマという性感染症に対する予防効果も併せ持っている4価HPVワクチンの接種によって尖圭コンジローマが激減している地域がある。興味深いことに、この4価HPVワクチンは、男性への接種が認められており、海外73か国では男性に接種されている。そして、男性のHPV関連疾患(陰茎、肛門、コンジローマ)での疾患予防効果が証明された。さらに、MSMを中心とする男性HIV感染者への接種も始まっている。残念ながら、国内ではまだ男性への接種は認可されていない。本講演では、HPVによる発がんとHIV感染、またHIV感染者に対するHPVワクチンの活用の可能性と期待について概説したい。

公開 S1-5) 肝細胞がんの予防と対策

四柳 宏

東京大学医学部附属病院 感染症内科科長・准教授

■肝細胞がんの原因

肝細胞がんの原因として最も大切なのは2つのウイルス肝炎（B型肝炎、C型肝炎）であり、肝細胞がんの8割は2つのウイルス（B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス）が原因である。残り2割のうち最近問題になってきているのが“NASH（ナッシュ）”とである。肝臓に脂肪が貯まる病気（脂肪肝）のうち炎症を伴うものがNASHと定義される。

■HIV感染症と肝細胞がんの合併

HIVの感染はB型肝炎、C型肝炎の場合、慢性肝炎から肝硬変への進行を早めることが知られている。HIVの感染があると肝細胞がんの合併の時期も早まることが知られている。

■肝細胞がんの対策

肝細胞がんはがんの原因となる病気が肝臓に発生してからがんを合併するまで十年以上を要する病気である。従って原因となる病気にかかっても適切な治療を行うことで肝細胞がんの発生を予防することが可能である。

- ① B型肝炎：ウイルスを肝臓から排除することが難しいため、ウイルスの増殖を抑える治療が中心となる。インターフェロン療法、核酸アナログ療法が主な治療法である。
- ② C型肝炎：インターフェロンを中心とした治療によりウイルスを肝臓から排除することが多くの患者さんで可能になっている。ウイルスの量、型、患者さんの背景に基づき、患者さん一人一人に合った治療が選択される。
- ③ NASH：NASHの原因として最も多いのは糖尿病である。従って糖尿病のコントロールをしっかりと行い、肝臓に炎症を起こさないようにすることが大切である。

■肝細胞がんの予防

- ① ウイルス肝炎にかからないようにすることが最も大切である。B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルスは輸血、ウイルスに感染した人との性交渉、麻薬の注射などにより、ウイルスが血液の中に入ることにより感染が起きるため、これらのハイリスクな行為を行わない方がよい。
- ② B型肝炎の予防にはワクチンが有効である。180カ国以上で投与が行われており、安全性は高い。B型肝炎の治療薬が使えない国でもワクチンを投与することで肝細胞がんの発生を大きく減らすことができる。
- ③ NASHの予防のためには糖尿病などの生活習慣病にかからないようにする必要がある。そのためには太りすぎにならないような食事、適度な運動、多量の飲酒を控えることが大切である。

公開 S1-6) エイズと悪性腫瘍

“ 今後の展望 ”

加藤哲朗

東京慈恵会医科大学附属柏病院感染制御部 診察医長

近年の治療薬の進歩に伴って、今やHIV感染症はコントロール可能な「慢性疾患」となった。免疫力低下に伴う日和見感染症が生命を脅かすことは少なくなり、HIV感染者は長期的な生命予後が得られるようになった。その一方、HIV感染者において非エイズ合併症として心血管疾患や認知症、悪性腫瘍の併発が問題となってきている。中でも悪性腫瘍は生命予後に関わる重要な疾患である。

HIV感染者に発症する悪性腫瘍は、エイズ指標悪性腫瘍と、非エイズ指標悪性腫瘍に分けられる。最近では非エイズ指標悪性腫瘍の頻度がエイズ指標悪性腫瘍を上回るという報告もあり、HIV診療の場で問題となっている。特に頻度の高い腫瘍としては、非ホジキン悪性リンパ腫、ホジキンリンパ腫、肺癌、子宮頸癌・肛門癌、肝細胞癌などがある。

一般的にHIV感染者に発症する悪性腫瘍は非HIV感染者とそれと比べて進行が早く、また抗腫瘍薬による化学療法に伴う副作用が高頻度に認められ、治療が困難なことも多い。しかし、早期の段階で発見され、根治的な治療が行われれば予後は良好である。従って、治療に関するマネジメントだけでなく、一次予防（悪性腫瘍の発生を促す物質を避ける）、二次予防（早期発見、早期治療）が重要である。

悪性腫瘍の一次予防の具体的な方策として、各種発癌ウイルス（B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、ヒトパピローマウイルスなど）の共感染の予防と治療、タバコなどの環境発癌因子などへの暴露回避が挙げられる。またHIVそのものの関与や、CD4が低値であることも悪性腫瘍のリスクとされていることから、今後はより早期の抗HIV療法の導入も必要になってくるであろう。

二次予防に関しては現在のところ、どの程度の検査をどのくらいの頻度で施行すべきか定まっていない。現時点では少なくとも非HIV感染者と同程度のチェック、すなわち企業や自治体の健康診断でカバーできる胸部レントゲンや上部消化管検査、便潜血検査、子宮がん検診を積極的に受診することが望ましい。

本シンポジウムにおいて、HIV感染者の悪性腫瘍の“今後の展望”について概説する。今回の内容がこれからの療養生活、また明日からの診療にお役にたてば幸いである。

【公開シンポジウム2】

治療と社会的偏見の解消

- 日時： 11月22日（金）13:10～14:40（90分）
- 会場： 第1会場（市民会館崇城大学ホール 1階 大ホール）
- 座長： 長谷川博史（特定非営利活動法人日本HIV陽性者ネットワーク・ジャンププラス）
大平勝美（社会福祉法人はばたき福祉事業団）
- 演者： 高久陽介（特定非営利活動法人日本HIV陽性者ネットワーク・ジャンププラス）
生島 嗣（特定非営利活動法人ぷれいす東京）
後藤智己（社会福祉法人はばたき福祉事業団）
健山正男（琉球大学大学院 感染症・呼吸器・消化器内科学）
井上洋士（放送大学慢性看護学・健康社会学分野）

趣 旨：

近年の治療の驚異的な進歩と福祉制度の整備によって、HIV感染に伴う健康上の困難さは以前に比べて次第に薄れつつあります。一方で、検査や治療へのアクセスが確保されなければ、エイズ発症により生命の危険や予後への悪影響があることに変わりはありません。

日本におけるAIDS患者（エイズ発症によってHIV感染が判明する人）の割合は、この数年間変わっておらず、HIV感染者本人の検査や治療へのアクセスは、現在もなおエイズ対策における重要課題であると言えるでしょう。

しかし、エイズ発見から約30年が経過した現在でも、HIV/AIDSに対する社会の偏見は根強く、多くの人々にとってHIV/AIDSは直視することのない他人事であり、このことはHIV感染のリスクがありながら検査を受検しない要因と考えられています。また、医療現場におけるHIV感染者への診療拒否や差別事例や、地方におけるプライバシーへの不安など、HIV感染者自身が社会生活において直面する生きづらさとも深く関連しています。

本シンポジウムでは、こうした現状についてHIV感染者の視点から見直し、治療薬など医学の進歩だけでは解決しないHIV/AIDSの問題、HIV患者のQOL等に関する課題を討議していきます。

公開 S2-1) HIV 陽性者の医療に対するニーズ調査から

高久陽介

特定非営利活動法人日本 HIV 陽性者ネットワーク・ジャンププラス

日本 HIV 陽性者ネットワーク・ジャンププラスは、日本全国の HIV 陽性者による当事者ネットワークとして発足。2012 年に実施した HIV 陽性者を対象とした WEB アンケートでは、HIV だけでなくその他の疾患についても、当事者の視点から見た医療への幅広いニーズ把握を行った。この中から、本シンポジウムでは、エイズ治療拠点病院以外での受診経験と、その中で経験した被差別的な対応や、拠点病院以外での受診に関する不安、日常生活における相談ニーズ等について中心に取り上げ、治療と社会的偏見の解消に向けた問題提起を行いたい。

公開 S2-2) スティグマの解消は今なお優先課題

生島 嗣

特定非営利活動法人ぷれいす東京

地域に横たわっている HIV への差別偏見に基づくネガティブな、あるいは古い疾病イメージが、市民に自らの感染の有無を確認するための受検行動を躊躇させている。また、陽性という結果を受け取った人たちの生活にも負の影響を及ぼしている。人生の大事な場面、恋人づくり、結婚、出産、就職などの場面においても、秘密を抱えていることで、自己の将来を制約をしてしまうことがある。

市民の HIV に関する情報が最新のものにアップデートされていないため、自分の HIV 感染を知った人たちが、その事実について語ることを躊躇させ、その結果、HIV 陽性者の存在が見えないという現状を生み出している。このことが、HIV に関するリアリティや身近さが感じられないという社会の現状ともつながっており、このネガティブ要因の連鎖をどう打ち破るのかが課題である。

それでは、自主的な検査が進めばいいかという、そう単純に受検率は上がらない。市川誠一氏らによる全国のゲイバーの協力により 2010 年に実施したアンケート調査 (n=4392) では、10～60 代以上までと幅広い MSM の回答を得ることに成功している。その結果では、MSM の生涯受験割合は、若年層と 50 才以上で顕著に低い傾向であった。HIV 受検経験が無い回答者に、その理由を問うと、主に 3 つの要因が存在していた。

- 1) 利便性 (HIV 検査の時間 / 場所がわからない)
- 2) 検査の結果を知るのが怖いから
- 3) HIV に感染している可能性がないから

このなかにも、誤ったイメージによる思い込みがある。身近にいないし自分には関係ない、感染がわかったら終わりというイメージがまだまだ支配的なのだ。

2009 年に実施した HIV 陽性者を対象にした全国調査 (n=1203) では、HIV 陽性者の約 4 割が告知後、離職をし、その理由は療養を前提とした生活の再構築であった。職場では、10% 前後が上司、同僚、雇用主につげており、裏がえすと、8～9 割は伝えていなかった。また、親と同居している陽性者でも、その 4 割は HIV 感染の事実を伝えていなかった。親が高齢な場合などもあるだろうが、同居のなかで秘密を抱えるというのは大きなストレスになり得る。

医療の場で導入される検査でも、HIV + という情報は誰のために、どの目的で活用されるのか、この文脈がとても大切だ。検査の結果が、早期の治療に役立てるために活用されるのであればメリットは大きい。しかし、時に、準備がない医療機関では感染症への恐れからか経験値が少ないためか、患者を排除するためだと思わざるを得ない文脈になってしまうこともある。多くの場合、後方の専門医療機関にてフォローアップが行なわれていることが多い。が、時に長期に渡り迷子になっていた方にお会いすることもある。

このように、様々な文脈にまたがって横たわるスティグマの存在は、市民の受検行動にも、HIV 陽性者の療養生活にも大きく影響を及ぼす。これは優先して解決すべき課題である。しかし、それは、HIV 陽性者個人のがんばりでは到底変えようもなく、社会全体で取り組むべき課題であるはずだ。

公開 S2-3) 患者から見る、検査と治療 長期服薬の不安

後藤智己

社会福祉法人はばたき福祉事業団

HIV感染者として30年余の生活史を振り返って

30年を経過すると体内のHIVは密かに暴れてきた影響がもろに多様な合併症として出てきた。輪をかけて抗HIV薬の副作用が重なっている。肝臓、腎臓の悪化、内分泌障害など象徴的です。エイズ発生当初から感染者として30年余の悲劇的社会的差別・偏見、医療期間差別にあい、次々と亡くなっていく仲間を見送り、ようやく抗HIV新薬が次々と登場して血中ウイルス量は検出限界以下になる時代を迎えた。これで、長生きできるようになると大いなる希望を持って、自らの体験を通して早期検査や早期治療への啓発活動、また生活安定と治療意欲の素にと就労への働きかけを多方面に行ったりしている。

現状と課題～総合医療時代を迎えての期待と不安

QOLの観点より、抗HIV薬の選択や長期療養によるHIV医療を基本に全身管理の総合医療が必要となっている。実際に循環器対応、ガン等の内科・外科の知見を得た対処、糖尿病・腎臓疾患・肝疾患、血管への炎症性から血管年齢老化の速さ、HANDの発生、私も含め周りで起きている合併症の例です。

最近の早期治療は、のちのち起こり得る合併症や、薬によって起こる副作用による長期服用の影響を検討されてのガイドラインである一方、未知の／広範なリスクについての説明が十分されているのか、不安はあります。薬害経験者として、リスク説明の遅さが結局患者の命、健康を奪い、悲しみにくれた生活を送る遺族を作り出します。

長期療養支援・体制構築はなぜ重要か

「長生きができる時代に入りました」とアピールしている行政・医療者等が目立ってきましたが、一生薬を飲み続ける必要のある長期療養をうたうとしたら、治療及び生活も含めたライフステージをフォローできる体制が必要です。

体制の中には社会的支援を柔軟に対応する多種の人たちを含め、老後の対応、重篤化した時の緊急対応、もちろん病院施設内の多くの診療科が参加する具体的チーム医療機能が働かなくては成立しないでしょう。330箇所以上の拠点病院が日本には設置されていますが、私たちの仲間は全国各地に点在していて、地方においては拠点病院すら専門医がおらず、医療と生活を結びつけるソーシャルワーカーも機能していない多くの例を経験しています。ましてや在宅医療などになると拠点病院のケアはかなり手薄となり、地域で満足な医療も生活支援も受けられない現状が次々に表れています。

医療差別も当然有り、拠点病院の中でのHIV理解度の不足と偏見は一般社会の偏見より患者にとってとても辛いものです。

今後の対応について望むこと～HIV偏見差別の一掃、長期療養に対する医療・福祉

早期検査、早期治療も行政・医療現場におけるHIV偏見差別を一掃する努力が増進してこそ効果があると思います。そして、長期療養に応えられる医療・福祉の対応もさらに必要です。当事者参加のHIV医療体制を作りました。当事者も加わり関係者の一層のご尽力を期待しています。

公開 S2-4) 医療従事者における課題

健山正男

琉球大学大学院 感染症・呼吸器・消化器内科学

UNAIDS: AIDS epidemic update 2007によると「HIV感染者が必要な社会的ケアや支援を求めた場合、偏見と差別からサービスを受けることを拒まれることもあり、医療において特に著しい」とレポートされている。これは世界の状況を俯瞰した報告であるが、それでは日本の現状はどうか。拠点病院以外で歯科診療を引き受けるクリニックは全国的に極めて少ないことが各種の調査で明らかとなっている。維持透析においては皆無に等しい。2010年、11の患者・支援団体が共同で、HIV以外の他科疾患を生活圏で受療できる医療体制の構築を厚生労働大臣宛に要望書を提出した。その背景には、HIV/AIDSへの偏見・差別が根強い我が国の現状を鑑みて、国が選択した政策はHIV患者の診療は拠点病院の全科体制で封じ込め、地域病院の参画を想定していなかった。結果として、患者は生活圏に対応できる一般医療機関があるのに、不必要な長距離の通院を強いられ、地域の拠点病院もHIV以外のケアで負荷が増大して破綻寸前の現状を招いている。

2010年、「病院勤務の看護師がHIV感染を理由に退職勧奨を受け退職した」と報道された。この報道があった同日、異例の早さで厚労省は「職場におけるエイズ問題に関するガイドライン」を改訂して通達した。しかしながら、2012年、別の病院勤務の看護師が、「HIV感染を理由に休職を強要された」との報道が再び繰り返された。医療者のHIV感染者に対する差別・偏見は患者のみならず同僚にも向けられていることを如実に示している。このような環境下では、HIV以外の治療を拠点病院外で受療することは、ハードルが極めて高いことは想像に難くない。

沖縄県でも現状は同じである。当院のチームは経験則からであるが、「医療者のHIV感染者に対する差別行動は、HIV(病原体)と患者(人)を切り離すことなく、同一視するという非科学的な疾病恐怖が反映している」と思っている。SARSおよび新型インフルエンザ騒動でも同じく見られた。人をHIVと切り離すことができれば、差別・偏見が改善することを経験している。「ウイルスは怖い、患者はチャームである」ことを体得するためには、実際に患者と接する経験がなにより重要である。はばたき福祉事業団による調査でも診療経験数と疾患への親和性は正の相関があることが示されている。講演会形式による、仮想の患者を例とした啓発活動は一定の効果しか望めないが、医療従事者が最も恐れる血液体液曝露対策を通じた理解には効果的である。退院患者の受け入れ先の病院、施設の確保は曝露対策を先述し、ウイルスではなく、人を受け入れるということを強調し、受け入れ体験後にサポートを継続して開拓してきた。歯科診療では、わずかな前進しかできていない。

この課題に効果的な方策があるのか、シンポジウムで会場と一緒に考えてみたい。

公開 S2-5) HIV 陽性者の声の「みえる化」と「チカラ化」をめざす HIV Futures Japan プロジェクト

井上洋士

放送大学慢性看護学・健康社会学分野

Futures Japan (HIV Futures Japan プロジェクト)は、HIV陽性者の「自分らしくより健康的な生活の実現」と「暮らしやすい社会環境づくり」を目的としたプロジェクトである。多数のHIV陽性者が参加・協力する当事者参加型プロジェクトとして立ち上げられた。主に2つの活動を行っている。1つめは「HIV陽性者のための総合情報サイト」の開設・運営である。HIV陽性者にとって、自分が必要とする情報を得ることができたり、必要なタイミングで情報源にアクセスできたり、他の陽性者の体験に触れることができたりする環境が整っていることは重要である。そこで、HIV陽性者の視点でどのような情報が必要か、どうしたら必要な情報にたどり着きやすくなるかを検討して、コンテンツの選別・配置をした。2つめは「HIV陽性者のためのウェブ調査」である。HIV陽性者や研究者などが協働して、日本国内の広範なHIV陽性者を対象としたウェブ調査を行うものである。日本では、医療や治療といった面をとらえようとする調査は数多く行われてきたが、HIV陽性者の日常生活を多角的にとらえようとする調査は少ない。また医療者や支援者側の視点でとらえたHIV陽性者像を前提としていることも多く、HIV陽性者が本当に知りたいこと、あるいは知ってほしいことが調査されているのかという疑問の声もあった。このウェブ調査では、数多くのHIV陽性者が企画段階から参加し、HIV陽性者にとってどんな調査が必要か、いまは何を明らかにするべきかといった議論を経て、質問項目を設定した。350問にわたるこの調査の実施期間は2013年7月20日より2014年1月20日まで。同調査研究の特徴はいくつもあるが、最大の点は、その成果をHIV陽性者に直接役立ててもらったり、社会づくりに生かすことを強く意識している点である。つまり実践に具体的に反映させようとしている。調査結果として得られたHIV陽性者の現状は、HIV陽性者にフィードバックされ、HIV陽性者の全体像を知ること、自分自身の立ち位置を確認したり、ふりかえりのきっかけになり、今後のビジョンを得るうえで有用となる。また調査結果を分析・抽出して、必要な支援策を明確にし、行政や支援体制への提言につなげられる。調査参加者が1人でも多いほど、調査結果がHIV陽性者自身にとってより役に立つものとなり、また暮らしやすい社会環境をつくりだすためのエビデンスとなる。一人でも多くのHIV陽性者の皆さんにこのプロジェクトへ参加してもらい、一人一人の声を束ねて、HIV陽性者の声の「みえる化」を図り、またより強い「チカラ」に変化させていければと願っている。

※調査サイトへは「HIV ウェブ調査」で検索してアクセスできる。

【特別レポート】

HIV 感染と肝移植

—欧州 High Volume Center より—

■座長： 江口 晋（長崎大学大学院 移植・消化器外科）

■演者： Umberto Baccarani, MD, PhD, FEBS（Assistant Surgeon & Clinical Researcher
Department of Medical & Biological Sciences, University of Udine, Italy）

趣 旨：

HIV 感染患者において、ART 導入以降、主に HCV 重複感染による肝疾患での死亡割合が増加していることが問題となっている。HCV 肝硬変に対して肝移植は確立された治療であるが、HIV 重複感染患者では適応の判断や周術期管理が困難であり、HCV 単独感染患者よりも成績が若干低下することが知られている。しかし、近年の各ウイルスに対する治療のめざましい発展に伴い成績の改善が期待され、厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）により長崎大学を中心として「血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植のための組織構築」（兼松班：平成 21 年～23 年）、「血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者の肝移植適応に関する研究」（江口班：平成 24 年～）により成績改善のための研究を全国的に展開し、肝移植の適応・タイミングや周術期管理に関する診療ガイドラインを上梓した。しかし、本邦での実際の肝移植施行例はまだ少なく、欧米の先行施設の経験を参考にすべきである。

イタリア Udine 大学の肝臓外科医である Umberto Baccarani 先生は、HIV 感染者に対する肝移植の世界的権威であり、イタリアのみならず欧州における HIV 医療の中心的役割を担っている。イタリアを含めた欧州での HIV 感染患者に対する肝移植の適応や周術期管理・成績に関しての論文も多数報告されており、今回、そのデータを講演していただくが、本邦での HIV 患者に対する肝移植の発展のために大いに参考になるものと思われる。

Is Liver Transplantation Feasible in Patients Coinfected With Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus?

Umberto Baccarani, MD, PhD, FEBS

Assistant Surgeon & Clinical Researcher

Department of Medical & Biological Sciences, University of Udine, Italy

We report the outcomes of 32 consecutive HIV infected patients undergoing LT at our center in Udine, Italy (2004-2010). This study protocol was approved by the institutional review committee of the Italian National Transplant Center. The listing criteria were (1) no history of acquired immune deficiency syndrome (i.e., illness in the previous 2 years), (2) a stable CD4 count > 200 cells/mL in the previous 6 months (or a count > 100 cells/mL if the patient was intolerant of highly active antiretroviral therapy because of hepatic toxicity), and (3) undetectable HIV RNA (in the case of current highly active antiretroviral therapy). Twenty-six patients (81%) were HIV/HCV coinfectd. The patients were followed up for a median of 2.89 years [interquartile range (IQR) = 2.88-4.13 years, range = 0-6.2 years], and there were 7 deaths (21.9%) over a cumulative follow-up time of 86.7 years. The estimated survival rates were 83.1% (95% CI = 79.8%-99.5%) at 3 years and 69.8% (95% CI = 63.7%- 92.6%) at 5 years for the entire cohort. The estimated 3- and 5-year survival rates were 78.6% (95% CI = 55.4%-90.6%) and 68.8% (95% CI = 39.6%-85.9%) for HIV/HCV-coinfectd patients and 100% (95% CI = not applicable) and 75% (95% CI = 12.8%-96.1%) for HIV monoinfected patients. According to a univariate Cox regression analysis, only a pre-LT CD4 cell count nadir < 100 cells/mm³ was a risk factor for death (HR = 5.25, 95% CI = 1.17-23.53, P = 0.03). Biopsy-proven acute rejection was diagnosed in only 2 cases (6.2%); the median number of pharmacokinetic checks was 25 (IQR = 23-25, range = 17-26) in the first month, 11 (IQR = 10-12, range = 7-15) in months 2 to 6, and 4 (IQR = 3-5, range 1/4 2-6) after 6 months. Although our series is limited in number and very select, the 3-year patient survival rate for HIV/HCV-coinfectd patients was similar to the 3-year survival rate for HCV-monoinfected patients and higher than the rate for HIV/HCV coinfectd cases reported in the literature. According to our data, HCV coinfection should not be considered a contraindication for LT in HIV-infected patients. We believe that the key to successful LT in an HIV setting depends on the accurate selection of patients and donors and the intensive management of drug interactions to prevent acute rejection.

TABLE 1. Thirty-Two HIV Patients Undergoing LT With or Without HCV (2004-2010)

	HCV-Negative Patients (n = 6)	HCV-Positive Patients (n = 26)	Total (n = 32)	P Value
Age at LT (years)*	50 (43.9-53)	44.6 (43-48.1)	44.8 (43.1-49.2)	0.12
Female sex [n (%)]	1 (16.7)	6 (23.1)	7 (21.9)	0.99
Other liver diseases [n (%)]				
Hepatitis B virus infection	4 (66.7)	3 (11.5)	7 (21.9)	0.01
Hepatocellular carcinoma	3 (50)	9 (34.6)	12 (37.5)	0.65
Child-Pugh class [n (%)]				
A	3 (50)	9 (34.6)	12 (37.5)	0.85
B	1 (16.7)	9 (34.6)	10 (31.2)	
C	2 (33.3)	8 (30.8)	10 (31.2)	
Known HIV duration (years)*	18 (1.5-22)	20 (14-22)	19.5 (14.5-22)	0.78
Pre-LT CD4 nadir < 100 cells/mm ³ [n (%)]	1 (16.7)	3 (11.5)	4 (12.5)	0.99
CD4 cell count at listing (cells/mm ³)*	252 (220-413)	421 (340-445)	415 (233-431)	0.07
Model for End-Stage Liver Disease score at LT (points)*	10 (10-27)	12 (10-17)	11.5 (10-17.5)	0.70
Wait-list time (days)*	24 (16-77)	80 (23-245)	67 (21.5-162.5)	0.13
Donor age (years)*	47.7 (28.2-61.2)	46.8 (33.1-57.6)	47 (32.6-58.3)	0.92
Donor risk Index (points)*	1.5 (1.4-1.8)	1.4 (1-1.5)	1.4 (1.1-1.5)	0.26
Grading*	Not applicable	3 (3-5)		
Staging*	Not applicable	1 (0-2)		
Cold ischemia time (minutes)*	496 (470-610)	448 (370-530)	486 (399-530)	0.33
Surgery duration (minutes)*	407.5 (375-440)	357.5 (325-450)	375 (330-450)	0.35
Intensive care unit stay (days)*	4 (3-5)	4 (3-6)	4 (3-6)	0.82
Hospital stay (days)*	15 (13-19)	16 (12-21)	16 (12-21)	0.61
Immunosuppressive therapy [n (%)]				
Cyclosporine A	—	5 (19.2)	5 (15.6)	0.55
Tacrolimus	6 (100)	21 (80.8)	27 (84.4)	
Outcome [n (%)]				
Death	—	7 (27%)	7 (22%)	0.56
Graft failure	—	1 (3.8)	1 (3.1)	0.99
Any complications	2 (33.3)	8 (30.8)	12 (37.5)	0.99
Acute rejection	0 (0)	2 (7.7)	2 (6.2)	0.99

*The data are presented as medians and IQRs.

【共催セミナー 1】

共催:MSD株式会社

超困難症例に対するアプローチ

■座長：青木 眞（感染症コンサルタント）

■演者：渡邊 大（国立病院機構 大阪医療センター 臨床研究センター エイズ先端医療研究部
HIV 感染制御研究室）

椎木創一（沖縄県立中部病院 感染症内科）

趣 旨：

HIV 感染症に対する治療は、昨今の新しい薬剤の登場により飛躍的に発展を遂げ、現在では“管理可能な慢性疾患”と位置づけられるようになった。しかし一方で、日常診療を行う上で残されている課題も多く、日々診療に難渋するケースも少なくないのが現状である。

AIDS を発症して受診する症例の管理においては、複数の合併症を持った状態で治療を行うことが多く、症例によっては鑑別及び適切なタイミングでの治療が困難な場合も多い。関連各科との連携や、コメディカルとの協同作業が重要となる。社会的背景や合併疾患により、症例毎に問題となる点は様々であり、個々の症例に応じた対応が求められる。治療開始基準や個々の合併症の管理については各種ガイドラインが出されているが、実際の現場では、複合的な問題を適切に管理する必要がある。そのため HIV 感染症の診療は感染症のみでなく、総合内科的な能力が求められ、長期療養による合併症の管理など、その傾向は近年強くなってきている。

これを踏まえ、本シンポジウムでは、日常診療で経験する必ずしも正解のないこともある診療難渋症例（困難症例）について 2 名の演者から症例提示をしていただき双方向のディスカッションを行うことにより、各々の抱えている疑問や問題点についての考えを深める機会を提供したいと考えている。

なお本シンポジウムは、アンサーパッドシステムを用い双方向のディスカッションを行うことを重視しています。

STR 時代の到来

－ HIV/AIDS なき世代のゴールに向けて－

■座長： 松下修三（熊本大学エイズ学研究センター）
立川夏夫（横浜市民病院感染症内科）

■演者： 松下修三（熊本大学エイズ学研究センター）

Calvin Cohen（Director of Research at Community Research Initiative of New England）

立川夏夫（横浜市民病院感染症内科）

趣 旨：

HIV 感染症の早期治療により HIV の感染伝播を抑制されることが明らかとなり、HIV 感染症の早期治療による HIV 感染の拡大防止（Treatment as Prevention）の概念が提唱されている。また、近年は、患者の高齢化、さらには治療の長期化に伴う慢性合併症を併発する症例が増加している中、早期治療開始により合併症を予防できることは大きなベネフィットであると言える。

我が国では 2013 年に本邦初の Single Tablet Regimen（STR）であるスタリビルド® 配合錠が使用可能となった。STR では 1 日 1 回 1 錠の投与で治療が可能であり、長期間の治療継続においても服薬ストレスが少ないメリットから、早期治療開始にあたっては適応しやすいと考えられる。

2013 年は STR 時代の到来であり、HIV/AIDS なき世代に向けた Treatment as Prevention という概念が広がる非常に重要なターニングポイントになると期待される。

本共催セミナーでは、国内での STR への期待や HIV/AIDS なき世代に向けた科学的なアプローチについて概要をまとめ、STR 先進国である米国における STR の臨床的インパクトと Treatment as Prevention の実態について概説する。さらには HIV/AIDS なき世代を見据えた早期治療の意義や国内における早期治療の実践における課題を検討することとしたい。

【共催セミナー 3】

共催:MSD株式会社

HIV 感染症と Aging

■座長：岡 慎一（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）
 松下修三（熊本大学エイズ学研究センター）

■演題1：HIV 診療と腎障害～動脈硬化性疾患予防のためのマネージメント～
 安田宜成（名古屋大学大学院医学系研究科 CKD 地域連携システム講座）

演題2：長期合併症予防を考慮した ART の選択
 瀧永博之（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）

演題3：Choosing ART for Long-Term Success Avoiding CVD, Renal, Bone issue
 Andrew Carr (St Vincent's Hospital and the University of New South Wales, Australia)

趣 旨：

HIV 感染者に対する薬物治療は、様々な抗 HIV 薬が登場したことにより飛躍的に発展を遂げ、現在では HIV 感染者の長期生存を可能とした。その一方で、HIV 感染者の高齢化が世界的に進んでおり、米国における 50 歳以上の感染者は約 30% を占め、その割合は年に 1.5% ずつ増加し 2020 年には半数以上になると言われている。この高齢化問題は、日本においても同様に進行しており、HIV ウイルス長期抑制に加えて、我々はこの高齢化に関する諸問題に対しても取り組んでいかなければならない。中でも、長期合併症として HIV 感染者においてリスクが増大する心血管疾患、骨代謝異常、CKD を含む腎機能障害の増加は見過ごすことはできない。

本シンポジウムでは、HIV 感染症だけではなく関連する各分野のエキスパートの先生方より最新の疫学データ及び、その治療法についてお話しいただく。

まず、腎臓のエキスパートである名古屋大学 安田宜成先生には、CKD 患者のより厳格な脂質管理の重要性について、その根拠となるデータから最近のガイドラインまで最新の知見をご紹介いただき、日本人 HIV 感染者の骨代謝異常の現状と、その対策について国立国際医療研究センターの瀧永博之先生に実際の症例を含めながらお話しいただく。そして、HIV 患者での長期合併症、脂質管理についての世界的なパイオニアである Andrew Carr 先生をオーストラリアからお招きし海外での現状、疫学データ及び、長期合併症を見据えた ART の選択の仕方についてお話しいただくことにより、今後我々がどのような点に注意すべきかを一緒に考えていきたい。

【共催セミナー4】

共催:セルフ・マネジメント研究会/ヴィーブヘルスケア株式会社

セルフ・マネジメント、取り組むなら今でしょ！

■座長：今村顕史（がん・感染症センター都立駒込病院 感染症科）

■パネリスト：医師、看護師、薬剤師、カウンセラー

趣 旨：

HIV感染症の長期療養において、患者さまのより良い生活と合併症マネジメントのためには、医療者と患者さまとの間の継続的なコミュニケーションと、患者さまの積極的な参加によるセルフ・マネジメントが非常に重要であることを、昨年、一昨年のエイズ学会セミナーでディスカッションしてきました。それを受けて、当研究会では今年1月に、初回治療に慣れ医療者との会話が少なくなった患者さまに、再度ご自身のことを振り返ってもらい医療者との会話のきっかけにもらうためのツール「とも・ナビ」を発行しました。本セミナーでは、医療者がそのツールを用いて患者さまとどのようなコミュニケーションができたのか、ツールの活用方法などの実例と、禁煙指導等の生活習慣病などの長期合併症の予防への取り組みの実例などについて、数施設から発表していただき、長期療養への具体的な取り組みについてみなさまとディスカッションさせていただきます。

併せて、「とも・ナビ解説書（患者様向け・医療者向け）」及び当研究会が企画運営するHIVポータルサイト「あれどこWEB」内に新設する「セルフ・マネジメントサイト」についても、ご紹介させていただきます。

なお、当研究会は、日本にいる全ての患者さんが医療者から均等な情報を得ることができ、また医療者と患者さんが協力しあい個々に合った最善の未来を目指していける環境を整えることを目的として、医師、看護師、薬剤師、カウンセラー、MSW、患者さん・支援者などが参加する研究会です。

【共催セミナー 5】

共催:ヤンセンファーマ株式会社

日本の臨床試験は必要か

～エジュラントを例に考察する～

■座長： 白阪琢磨 (独立行政法人国立病院機構大阪医療センター HIV/AIDS 先端医療開発センター)

■演者： 瀧永博之 (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)

鯉渕智彦 (東京大学医科学研究所附属病院 感染免疫内科)

立川夏夫 (横浜市立市民病院 感染症内科)

矢嶋敬史郎 (独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 感染症内科)

趣 旨：

現在国内で使用可能な抗 HIV 薬は 20 種類を超え、作用機序の異なる薬剤が HIV の増殖を抑制し、治療オプションが複数存在する恵まれた状況になりつつあります。医薬審第 1015 号通知（平成 10 年 11 月）で示されている通り、国内の患者数が極めて少ないことから治験の円滑な実施が困難な状況にあり、薬害 HIV 訴訟の和解の経緯も踏まえ、HIV 感染症治療薬の製造又は輸入承認申請は迅速承認審査に取り組みられています。HIV 感染症/エイズは、死と直面する病ともされてきた背景もあり、日本人の臨床試験が要求されずに、希少疾病用医薬品の新薬として承認されてきました。そのため、海外との新薬承認のタイムラグが短く、新薬により恩恵を得られた多くの患者がいます。一方で、日本人では HLA-B*5701 保有率が極めて低く、欧米人よりも心血管リスクが低いことからバックボーンの推奨薬剤が日本のガイドラインでは異なる点や、CYP2B6 の遺伝子多型が薬剤の血中濃度と関係していることなど、日本人と欧米人との間で違いが存在することも判明してきています。最近では抗ウイルス効果に優れた薬剤が次々と開発され、HIV 感染症・エイズは慢性疾患へと変わりつつあります。抗 HIV 治療には有効性と共に、より副作用が少なく、長期毒性も少ない安全で服薬を継続しやすい飲みやすさが追及されるようになりました。このように環境が変化した中で、日本人での臨床試験の意義と必要性について討議する時機ではないでしょうか？

エジュラントは発売から 1 年以上が経過し、国内における臨床例が集積されている過程であり、現時点でのエジュラントの安全性・有効性をとりまとめ、その概要および国内での臨床的意義について、臨床経験の多い施設の先生方よりご提示いただく予定です。

本セミナーでは新薬であるエジュラントのエビデンスを例として、抗 HIV 療法の日本人臨床開発試験のないメリット・デメリット、並びに臨床データとしてエビデンスを蓄積する重要性を討議していただく予定です。革新的な治療の時代に入り、今後の更なる抗 HIV 療法の改善のために、「日本の臨床試験は必要か否か」について、セミナー参加の皆様と考えていきたいと思えます。

■座長： 満屋裕明（熊本大学医学部）

LS1) HIV 感染症の新たな治療戦略
－ STR（Single Tablet Regimen）の役割－

岡 慎一

独立行政法人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

HIV 感染症の治療によるメリットは、その治療を受ける本人のみならず、他人への感染防止という意味からも大きいことが明らかになり、いろいろな意味で治療開始時期が早まってきている。また、HIV 感染症の治療は長期化しており、それは患者の高齢化も意味し、患者の加齢に伴う血管障害や認知症などの併存疾患の治療も必要になる。

早期治療と長期治療はセットになるものであるが、これを可能にしているのが、十分な治療効果と安全性を前提とした服薬の簡素化である。現状でもっとも簡単な治療法は、3 剤の薬剤が合剤となり、1 日 1 回 1 錠で治療が完結する治療法（STR：Single Tablet Regimen）である。

スタリビルド配合錠は、インテグラーゼ阻害薬であるエルビテグラビルと新規ブースターであるコビシス タット並びにエムトリシタビン、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩を配合している本邦初の STR であり、本邦では 2013 年 5 月より使用可能となった。

本セミナーでは、本邦初の STR であるスタリビルド配合錠の使用経験を紹介し、近年の HIV 感染症治療における STR の役割について検討する。

【共催セミナー（昼食付き）2】

共催：アヅヴィ合同会社

HIV 感染者のより良い生活のために
—プロテアーゼ阻害薬への期待—

■座長： 松下修三（熊本大学エイズ学研究センター）

趣 旨：

抗ウイルス薬多剤併用療法（cART）の進歩に伴い、慢性合併症を回避し、長期にわたり HIV 感染症をコントロールすることが、最も大きな課題となっている。プロテアーゼ阻害薬（PI）は長らく cART の key drug として用いられてきた。新規治療薬が登場し、PI の位置づけも変わってきたが、PI 特有の問題点も徐々に克服され、新たな考え方の下にその使い方が模索されている。

LS2-1) 今後の HIV 治療におけるプロテアーゼ阻害薬（PI）の位置づけ
(LPV/r を中心に)

照屋勝治

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

cART により、HIV 感染者の予後は劇的に改善した。デンマークのコホート研究（2011 年）では、「cART に良好な反応を示しており、かつ肝炎などの合併症やアルコール依存などの危険因子がない」場合には、「非 HIV 感染者と平均余命は同じ」という結果が出されており、cART はすでに一つの大きな到達点に達したと言える。HIV 感染症の病態についても、従来の「細胞性免疫不全疾患」に加えて、心血管疾患や腎機能障害、認知機能障害を引き起こす「慢性炎症性疾患」として理解されるようになり、予後をさらに改善するために「CD4 数にかかわらず全員治療」が推奨される流れとなってきた。

今後の cART は、長期治療を念頭においた「長期的な副作用」のマネジメントが重要な課題となることは論を待たないが、一方で、従来から問題であった「薬剤耐性を出現させないための戦略」が、より重要かつ難しい問題となってくることが予想される。PI は、強い抗ウイルス効果を持ち、かつ耐性が出現しにくい特徴を持っている。本パートでは PI の monotherapy や RAL と併用した NRTI sparing regimen などの最近の知見を踏まえながら、今後の HIV 治療における PI の位置づけについて考察する。特に、現在のガイドラインで第二選択となっている LPV/r の臨床における位置づけについて論じてみたい。

LS2-2) 本邦における HIV 母子感染予防対策 (LPV/r の使用経験を含む)

谷口晴記

三重県立総合医療センター

HIV 母子感染予防対策の進歩により、母子感染は徐々に低下しつつある。わが国では、近年、母子手帳交付時に 14 回の補助券が交付され、ほぼ妊婦全例に HIV 検査が行われる時代になった。厚労省研究班の全国調査によれば、2011 年末までの HIV 感染妊娠の累積は、777 例になった。年間報告数は 30 例以上を継続し、減少傾向はみられていない。本邦における現時点での HIV 母子感染予防対策は、①妊娠初期の HIV 検査実施による感染診断、②妊娠中の cART、③陣痛発来前の選択的帝王切開術、④帝王切開時の AZT 点滴投与、⑤出生児への AZT シロップ予防投与、⑥出生児への人工乳哺育である。すべての予防対策を行った場合の母子感染率は 0.7% であった。厚労省研究班調査で 2012 年に妊娠の転帰が判明した 32 例のうち、抗ウイルス薬に関して、キードラッグとして LPV/r の使用は 18 例 (56%) であった。バックボーンの組み合わせはさまざまであったが、AZT+3TC が最も多かった。最近、LPV/r の特定使用成績調査 (妊産婦に対する調査) がまとめられた。その中から副作用の発現など紹介し、HIV 母子感染予防対策の現状や問題点につき提示したい。

【共催セミナー（昼食付き）3】

共催：ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社

H I V 検査における最近の知見

■座長： 福武勝幸（東京医科大学）

LS3-1) HIV スクリーニング検査の変遷と当院の検査状況および性能評価について

上道文昭

東京医科大学病院 中央検査部

1983年、ヒト免疫不全ウイルス (human immune-deficiency virus :HIV) が初めて分離され acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) の原因ウイルスであることが明らかになってからおおよそ 30 年が経過し、今日までにその診断法、治療法は大きく進歩した。

HIV スクリーニング検査は 1985 年、HIV スクリーニング第 1 世代試薬として、感染者血中に存在する抗 HIV-1 IgG 抗体のみを検出対象とする ELISA 法が開発されたことに始まる。近年では HIV-1/2 抗体 (IgG+IgM) に併せて HIV-1p24 抗原の同時検出が可能な第 4 世代試薬まで開発が進み、第 1 世代試薬と比較すると飛躍的にウインドウピリオドを短縮させた。2008 年、日本エイズ学会と臨床検査医学会は共同で「診療における HIV-1/2 感染症の診断ガイドライン 2008」を発表したが、その中でもスクリーニング検査試薬には感度が十分に高い製品を選択するとし、HIV-1 抗原と HIV-1/2 抗体の同時測定系、つまり第 4 世代試薬の使用が推奨されている。しかしながら HIV スクリーニング検査は感度を重視したデザインとなっていることから偽陽性を経験する。HIV 感染症の診断においては、スクリーニング検査が陽性を示した場合は PCR 法、ウエスタンブロット法による確認検査を実施することが極めて重要である。当院は年間約 130 名の HIV 感染者が新規に受診しているが、このうち約 30 名は院内で診断されており、感染初期例も珍しくないことから PCR 法を導入し検査の充実を図っている。当セミナーでは HIV スクリーニング検査にフォーカスを当て、今日までの変遷、本邦で承認されている HIV スクリーニング試薬の性能比較、当院における偽陽性率、HIV 感染症診断フローと問題症例などを紹介する。

LS3-2) 医療機関以外における HIV 検査の最近の知見と今後の課題

今井光信

田園調布学園大学

医療機関以外における HIV 検査としては、検査希望者を対象とする保健所等における無料 HIV 検査相談事業が、もっとも重要な役割を期待されている。保健所等における即日検査の普及や土日夜間検査の拡大、また、NPO 等の協力で行う検査相談や特設の施設をもちいた検査相談事業の拡充など利便性の向上もあり、保健所等における HIV 検査数は年々増加し 2008 年には 15 万件を超えたが、2009 年の新型インフルエンザの流行の影響で HIV 検査数はやや減少し、2010 年以降はほぼ横ばい状態にある。昨年（2012 年）の保健所等における HIV 検査数はおよそ 13 万件で陽性数は 469 件（0.36%）であった。

エイズ動向委員会の発表では昨年の HIV 感染者数は 1002 件であり、保健所等における HIV 検査陽性件数 469 件はその 47%に相当する。

一方、市販の郵送検査を利用する HIV 検査希望者数もかなりの数にのぼり、郵送検査機関へのアンケート調査の結果では、昨年の郵送検査の実施数は 6.5 万件で陽性数（スクリーニング検査）は 223 件（0.34%）であった。

また、血液センターでは輸血用血液の安全確保のため全献血血液の HIV 検査を実施しているが、昨年は 527 万件の検査を実施し、68 件が陽性であった。

今回は、これら医療機関以外での HIV 検査について、その知見を紹介し、その結果の意義と今後のあり方、また、それぞれの検査法の特徴と課題について考えたい。

【共催セミナー（昼食付き）4】

共催：ブリストル・マイヤーズ株式会社

■座長：岡田 誠治（熊本大学エイズ学研究センター）

LS4) ヒトパピローマウイルス（HPV）感染症と粘膜免疫、そして発がん

川名 敬

東京大学大学院 医学系研究科 生殖発達加齢医学専攻 産婦人科学講座
生殖内分泌学分野

ヒトパピローマウイルス（以下、HPV）は、子宮頸部粘膜に感染し、そこに前駆病変を経て子宮頸癌を発生する。HPV が性行為感染することは、成人女性ではほぼ 100% と言われているが、その中で感染制御できない女性の一部だけが子宮頸癌を発生する。子宮頸癌になるかならないかは、細胞性免疫を中心とする免疫制御ができるかできないか、に因ると言われている。

粘膜は、外界と接するが故に、外界からの異物の侵入を防ぐための独特の粘膜免疫システムを有する。生殖器粘膜は、生殖器であるが故の免疫学的な特殊性も持ち合わせている。我々は、子宮頸部粘膜について研究してきた。子宮頸部粘膜は、生殖活動の場であるがゆえに免疫学的寛容の余地を残しており、多くの病原体の感染、特に持続感染、のフォースになっている。HPV はまさにその子宮頸部粘膜を棲家とし、持続感染する。これに対する宿主の免疫応答が不十分であると、癌へと向かう。その感染制御の主役が粘膜免疫であると考えている。従来 HPV に対する免疫学的研究は、末梢血を用いた全身性の細胞性免疫の検討にとどまっていた。

我々は、子宮頸部粘膜リンパ球（CxL）を分離することによって、HPV 感染者や前癌病変患者の粘膜局所の抗 HPV 細胞性免疫をモニターできるようになったので、CxL は、integrin β 7 陽性 CD3+ 細胞が 30% 近く含まれており、腸管粘膜のパイエル板由来であることが確認された。HIV 感染にも関連性があるとされる integrin 陽性 T 細胞が子宮頸部粘膜にホーミングしていることは興味深い。本講演で CxL の特徴について概説したい。

一方、子宮頸癌やその前癌病変（以下、CIN3）に対して、HPV 蛋白質 E7 を標的にした癌ワクチンの開発も 1990 年代から始まっていた。これまでは全身性免疫を誘導しようとする戦略であったが、7つの臨床試験の結果、実用化されたものはない。我々は、腸管粘膜由来の T 細胞が子宮頸部にホーミングしていることに注目し、乳酸菌（*Lactobacillus casei*）に HPV E7 癌蛋白質を提示させた E7 発現乳酸菌を製造し、内服投与する経口薬の癌ワクチンを開発した。前臨床試験を経て、子宮頸癌前癌病変の治療薬として第 I/IIa 相探索的臨床試験を実施したので、その有効性についても紹介したい。

初回治療レジメンの選択を再考する

■座長：岡 慎一（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）
満屋裕明（熊本大学医学部）

■演者：「バックボンドラッグを考慮したキードラッグとの組み合わせ」
遠藤知之（北海道大学大学院 医学研究科医学専攻 内科学講座 血液内科分野）

「キードラッグ選択の考え方 ～なぜその薬剤を選択するのか？～」
塚田訓久（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）

趣 旨：

HIV 感染症と AIDS に対する治療（ART）の長足の進歩で、感染者の QOL と生命予後は著しく改善したが、ART の「長期化」と感染者の相対的な「高齢化」などで、患者の免疫機能、血中 HIV-RNA 量、薬剤耐性、腎機能 / うつ・精神神経症状の既往、合併症や生活習慣等の背景に合わせた治療オプションの選択が求められている。

我が国の抗 HIV 治療ガイドラインにおけるキードラッグの推奨薬剤はエファビレンツ（EFV）、ダルナビル（DRV）、アタザナビル（ATV）、ラルテグラビル（RAL）の 4 剤であるが、初回治療で最も多く使用されているキードラッグはダルナビルである（抗 HIV 療法と服薬援助のための基礎的調査 2012 年報告）。本セミナーでは、推奨薬剤 4 剤のキードラッグとしての臨床的意義について論議し、最新の海外臨床試験結果などについて触れ、バックボーン別の臨床成績に関しても報告する。加えて、今後長期治療や患者の高齢化を加味した治療選択が必要となる事を踏まえながら、今後の治療におけるキードラッグの位置づけについても検討したい。

【共催セミナー（昼食付き）6】

共催: ヴィーブヘルスケア株式会社

CCR5 阻害薬の使用症例と今後の可能性

■座長: 山本政弘 (独立行政法人 国立病院機構 九州医療センター AIDS/HIV 総合治療センター)

■演者: 南 留美 (独立行政法人 国立病院機構 九州医療センター 免疫感染症内科)

趣 旨:

マラビロクは、唯一の CCR5 阻害薬であり、CCR5 指向性の HIV-1 に有効な薬剤である。2008 年 12 月に国内で既治療患者を対象とする治療薬として承認された。2011 年 8 月には投与制限が解除され、全ての HIV 感染患者への投与が可能となった。

本剤は米国ではすでに 2009 年に初回治療（未治療患者さんへの投与）の承認を取得しており、本邦においてもマラビロクの選択肢がますます広がるものと考えられる。

九州医療センターでのマラビロク投与症例を提示し、抗 HIV 治療におけるマラビロクの使用や可能性について症例をもとに紹介する。

■座長：西田恭治（国立病院機構大阪医療センター 感染症内科）

LS7) HIV 診療における CMV 感染症
～何をどこまでどう治療するか？～

矢嶋敬史郎

国立病院機構大阪医療センター 感染症内科

HAART の時代に入って 15 年が経過しましたが、依然として HIV 診療におけるサイトメガロウイルス (CMV) 感染症の存在は大きいといえます。我が国における日和見疾患の実態調査においても、CMV 感染症はニューモシスチス肺炎に次いで第 2 位を占めており、当院におけるエイズ発症例でも同様に 2 番目に多い日和見疾患です。発生部位としては、網膜炎が最多で、次いで消化管（胃・腸・食道など）にも比較的多く見られます。移植患者などにみられる肺炎はそれほど多くはありませんが、気管挿管が必要な重症のニューモシスチス肺炎など、高度免疫不全の症例に合併することがあります。また中枢神経感染症（脳炎・多発神経根炎）は稀ではありますが、治療に難渋することが多い疾患です。

HIV 診療における CMV は非常に身近な感染症ですが、その診断や、CMV 抗原血症の扱い方には明確な基準がなく、治療開始や終了のタイミングがわからないという声もよく聞きます。また、難治例や中枢神経感染症に対しては、推奨通りの治療を行えない場合が少なからずあり、それぞれの専門家が知識と経験に基づいて治療を進めているのが現状です。

そこで、当院での HIV 感染者における CMV 感染症診療の実態を紹介し、HIV 診療における CMV 感染症の考え方、抗 CMV 薬の選択と使用上のポイントなどを再考することで、身近な CMV 感染症について理解を深めたいと考えています。たくさんのご来場をお待ちしています。

【共催セミナー（昼食付き）8】

共催：鳥居薬品株式会社

ホンネで語ろう、毎日の服薬

～服薬アドヒアランスをいかに保っているか？～

■座長： 今村顕史（がん・感染症センター都立駒込病院 感染症科）

■演者： 吉野宗宏（国立病院機構大阪医療センター 薬剤科）

宮城京子（琉球大学医学部附属病院 看護部）

高久陽介（日本 HIV 陽性者ネットワーク・ジャンププラス）

趣 旨：

HIV 感染症の治療は急速に進歩してきています。抗 HIV 薬の治療成績の向上はもちろんのこと、服薬回数・錠数が少ない、副作用が少ないといった抗 HIV 薬の開発により、患者さんの予後は飛躍的に改善され、平均寿命は伸びています。

しかしながら、一方では服薬期間の長期化や高齢化に伴い、さまざまな慢性合併症のリスクが確認され、その慢性合併症のマネジメントも重要な時代になっています。なかには服薬アドヒアランスへ影響を及ぼすものもあります。

当然のことながら HIV 感染症の治療は止めることはできず、継続しなければなりません、医師、薬剤師、看護師、患者のそれぞれが、現在何を思って治療を継続しているのか？

また、長期療養時代の将来に向けてどのような思いを持っているか本音を語ってもらいます。

本セミナーでは、それぞれの立場だからこそ考えることや言えることがあり、さらには、われわれが将来に備えるべきことのヒントを参加した皆さんに持ち帰ってもらえると思います。

乞うご期待下さい。

【共催セミナー（昼食付き）9】

共催：ヴィーブヘルスケア株式会社

将来を見据えた HIV 診療マネジメント

—For the future today—

■座長： 天野景裕（東京医科大学 臨床検査医学講座）

■演者： 田沼順子（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）

渡邊 大（国立病院機構大阪医療センター 臨床研究センター エイズ先端医療研究部）

趣 旨：

近年、抗 HIV 薬の開発が進み、HIV 感染患者の予後は改善され、適切な抗 HIV 治療を行うことによって平均余命は HIV 非感染者に近づきつつある。一方、HIV 感染症は、患者の高齢化、治療の長期化に伴い慢性疾患としての側面が大きくなってきており、心血管疾患、慢性腎臓病、骨粗鬆症などといった合併症の増加が懸念されている。そのため、HIV 診療に携わる医療スタッフには、患者の将来を見据えた総合的なマネジメント能力が求められている。

特に HIV 感染患者の加齢は、通常の加齢に加え HIV により促進されるとも考えられており、患者の既往歴、糖尿病、高血圧などの生活習慣病や腎疾患などの基礎疾患の有無、併用薬などを考慮して、患者一人ひとりに合わせた治療マネジメントを行なう必要がある。

本セミナーでは、国立国際医療研究センター病院、国立病院機構大阪医療センターの 2 施設における、さまざまな患者背景を考慮した、将来を見据えた HIV 治療マネジメントの実際について、その考え方とポイントをご紹介いただく。

【共催セミナー（昼食付き）10】

共催:MSD株式会社

HIV 感染症の長期合併症予防

■座長：白阪琢磨（国立病院機構大阪医療センター HIV/AIDS 先端医療開発センター）

LS10-1) 日本人男性 HIV 感染症患者に見られる骨密度の低下と今後の課題

古賀一郎

帝京大学医学部 内科学講座

HIV 感染症患者の長期生存を可能にした抗レトロウイルス療法の普及から 10 年以上の歳月を経て、脂質異常症、糖尿病、心血管病変、腎臓病といった長期合併症が近年の HIV 感染症外来診療の主体となりつつある。これらに加えて、HIV 感染症に合併する骨密度の低下が長期合併症の一つとして各国からの報告が相続している。

帝京大学医学部附属病院に通院する 40 名の男性 HIV 感染症患者（年齢中央値 39 歳）のうち、大腿骨頸部、腰椎のいずれかで骨減少症、骨粗鬆症と診断された患者は実に全体の 62.5% に及んだ。骨密度の低下は、易骨折性につながり、長期入院による経済的負担、社会からの長期離脱や ADL の低下など患者への影響は大きい。また、骨折を契機に HIV 感染症が判明した例も当院で過去 3 年間に 3 例を数える。

HIV 感染症に合併する骨密度低下の原因については、HIV 感染症自体による影響、HIV 感染症治療による影響、従来から指摘されている所謂古典的な骨密度低下のリスク因子の三つに大別される。

Brown らは HIV 感染者が同年齢の非 HIV 感染者に比べて 3.7 倍の骨粗鬆症頻度であることを報告している。また複数の論文が HIV 感染に伴う骨代謝回転の亢進を示唆する結果を報告している。抗レトロウイルス療法の影響については、いくつかの薬剤と骨代謝に関連する影響が論じられている一方で、cART 導入から 6-12 ヶ月経過するとその後の骨密度の変動は緩徐であるとも指摘されている。また一般的な骨密度低下のリスク因子として、低身長、低体重、喫煙、ステロイド使用歴、ビタミン D 欠乏などが挙げられている。

HIV 感染者に合併する骨粗鬆症に対する治療について Rosenberg らは二重盲検試験にてアレンドロネートの 96 週間の投与による HIV 感染症患者の骨密度の改善を報告しているが、現時点で HIV 感染者に合併する骨粗鬆症の治療に関して国内はもとより海外でも確立した指針は存在しない。

今回、これまでの文献と自験例を照らし合わせつつ、日本人男性 HIV 感染症患者に焦点を絞り骨密度の低下と今後の課題について総説する。

LS10-2) 長期合併症予防のためにはどの ART を選択すべきか ～骨代謝異常、脂質代謝異常～

照屋勝治

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

HIV 感染症が AIDS 発症前に診断され、適切な時期に抗 HIV 治療が開始された場合には予後は良好であり、現在では HIV 感染症は長期管理が必要な「慢性疾患」に位置づけられるに至った。しかしながら現在でも、HIV 感染症を「根治」することは出来ず、終生にわたり内服治療を続けなければならないのが現状である。その結果、心血管系の合併症や腎障害、骨代謝異常など、HIV 感染自体あるいは抗 HIV 薬による長期治療が影響を及ぼしていると考えられる様々な問題点がクローズアップされてきている。

現時点で治療に用いられている多くの cART の組み合わせで、高脂血症、耐糖能悪化、骨塩量減少の副作用の懸念が指摘されている。HIV 感染はそれ自体が虚血性心疾患や骨折のリスク因子であり、cART によりそのリスクを減少させることができるが、抗 HIV 薬が全く同様の副作用を有しているため、服薬期間が長期になった場合には、副作用が治療によるメリットを相殺してしまう可能性があると考えられる。頻用されるプロテアーゼ阻害剤はインスリン抵抗性を増大させ、治療開始後に明らかに耐糖能が悪化して糖尿病を発症する症例も少なくない。また、多くの抗 HIV 薬が中性脂肪やコレステロール上昇の副作用を持ち、抗 HIV 薬の投与期間が長くなるにつれて心臓および脳血管障害のリスクが増加することが示唆されている。cART が骨塩量を減少させるという報告も多数なされているが、TDF は ABC に比べて、あるいは ATV は EFV に比べて有意に骨塩量を低下させる報告があるなど、抗 HIV 薬によりその副作用の程度には差があることも分かってきた。また RAL による治療は、EFV と比較して体幹部への脂肪量増加が少ないという報告や、プロテアーゼ阻害薬から RAL に治療を変更することにより、有意に骨塩量の増加と内臓脂肪の減少が見られることが分かってきている。

HIV 感染症がまだ根治できない現在、これからの抗 HIV 治療はもはやウイルス学的成功がゴールではない。副作用が少なく、かつ飲みやすい組み合わせを、長期的視野で継続的に考えていく時代になったと言える。本セミナーでは骨代謝異常、脂質代謝異常を中心に、最近の知見を踏まえた上で、長期合併症予防の観点からの今後の cART 戦略について考察したい。

【共催セミナー（昼食付き）11】

共催：ヤンセンファーマ株式会社

HIV 診療チームは地域のダイヤモンド！？

～皆で HIV 診療にきらめきを！～

■座長： 横幕能行（独立行政法人国立病院機構名古屋医療センターエイズ治療開発センター）

■演者： 「血液内科医が取り組む HIV 感染症の治療」
鶴見 寿（岐阜大学医学部附属病院エイズ対策推進センター）「感染症専門医がチームで取り組む HIV 感染症の治療」
矢野邦夫（浜松医療センター感染症内科）

趣 旨：

HIV 診療チームは、医師、看護師、薬剤師、MSW そしてカウンセラーら多職種が対等な関係で連携して HIV 感染者の診療に従事しています。医療現場ではどの診療科も様々な職種の医療者が連携して診療に取り組んでいますが、HIV 診療チームはどの診療科よりも多職種連携によるチーム医療を実践する機会に恵まれ、抗 HIV 療法の進歩に併せそれを発展させてきました。

近年、HIV 診療では抗 HIV 療法に加え、抗 HIV 薬の長期副作用、多様な合併症、非エイズ関連悪性腫瘍、高齢化そして長期療養への対応が求められています。さらに、患者個々の生活様式や地域・医療環境にあわせた就労・生活支援および自己健康管理啓発も重要な課題となっており、HIV 診療チームには行政や民間組織と連携した診療の実践までもが求められつつあります。

HIV 感染者をとりまく医療・生活環境は医療機関・地域で全く異なります。全国の HIV 診療チームは、それぞれの担当者が様々な局面で多面的な考えを取り入れ、それぞれの医療機関で最善の医療を実践してきました。我々は他の診療科や組織から学び、互いに切磋琢磨して全人的な医療を実践しようとする理念を持っており、本学会においても HIV 診療の枠を越えて医療全般、地域全体でより良い医療実践の契機となる“キラリと光る”ダイヤモンドのような取り組みに数多く接することができます。

さて、ダイヤモンドは、1つの炭素原子が4つの炭素原子と共有結合で立体的に強固に結びついた美しい輝きと最高の硬さを併せ持つ宝石で、原石に応じたカットが施され白色の輝きに加えて強いきらめきと虹色を発します。それぞれの医療機関において HIV 診療チームの病む人の力になりたいという共通意志からなる多職種連携は、ちょうどダイヤモンドにおける炭素原子の結合に例えることが可能な強固で美しい診療単位ではないでしょうか。HIV 診療チームの互いに切磋琢磨する姿勢は、院内や地域の医療を向上させるのみならず、HIV 感染者がその人なりに最高の輝きをもって人生を歩むことができるような全人的支援を可能にします。それは、あたかもダイヤモンドがダイヤモンド研磨して最高の光を生むことに例えることができないでしょうか。

本セミナーでは東海ブロックの二つの医療機関の HIV 診療チームにおける病院または地域の「ダイヤモンド」になりえるような活動を紹介します。これらの HIV 診療チームは今も進行形で輝きを増し、よりよい医療実践を通じて HIV 感染者の生活の輝きを増しています。病む人と医療者の間の永遠の絆、病む人を救いたいという純粋で不屈の精神は HIV 診療にとどまらず医療にとって普遍的で、医療の根本理念であること、そして、ただ自然にそれに従うことが患者の療養支援に必要なことであることを再確認できる機会になればと思います。

【日本エイズ学会認定講習会①(医師・看護師)】

HIV 感染症治療の手引き 第 17 版

■座長： 木村 哲（東京医療保健大学）
満屋裕明（熊本大学医学部）

■演者： 演題 1 治療の手引きー What's new.
木村 哲（東京医療保健大学 学長）

演題 2 キードラッグの特徴と使い分け
鯉渕智彦（東京大学医科学研究所附属病院 感染免疫内科）

演題 3 タバコは始めない、吸わない、吸わせない
満屋裕明（熊本大学医学部）

演題 4 Functional cure/Posttreatment controllers
白阪琢磨（国立病院機構大阪医療センター HIV/AIDS 先端医療開発センター）

なお、本セミナーは日本エイズ学会の医師及び看護師の認定制度における学会教育研修プログラムです。

【日本エイズ学会認定講習会②(医師)】

日和見感染症の診断と治療

■座長： 山本政弘（九州医療センター AIDS/HIV 総合治療センター）

■講師：

13:10~14:10

「HIV 感染症に合併する日和見感染症、最近の動向」

安岡 彰（市立大村市民病院 副院長）

14:10~15:00

「日和見感染症、診断、治療の実際」

照屋 勝治（国立国際医療研究センター病院 エイズ治療・研究開発センター）

趣 旨：

目的) 日本エイズ学会認定医としての基礎的な理解を深める。今回はエイズ診療に必須な日和見感染診療の診断、治療を学ぶ。

【HIV感染症薬物療法認定・専門薬剤師講習会】

次世代抗 HIV 薬の開発と臨床使用

～現在と今後の HIV/AIDS なき世代をめざした治療について考える～

■座長： 畝井浩子（広島大学病院 薬剤部）
三隅将吾（熊本大学大学院生命科学研究部 環境分子保健学）

■オーガナイザー：
木平 健治（広島大学病院 薬剤部）
田上 直美（熊本大学医学部附属病院 薬剤部）

- 演者：
1. 『HIV/AIDS』なき世代をめざして
～製薬企業担当者から見た cART 時代の 15 年とこれからの 15 年～
佐藤 真功（日本たばこ産業株式会社 医薬事業部国際企画部）
 2. 構造に基づいた新規 HIV-1 プロテアーゼ阻害剤及び Gag Capsid 阻害剤開発へのアプローチ
天野将之（熊本大学医学部血液内科学・膠原病内科学・感染免疫診療部）
 3. 当院における RPV,STB の使用経験
吉野 宗宏（独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター 薬剤科）
 4. 総合討論

★日本病院薬剤師会の認定講習会受講単位（1 単位）が付与されます。（予定）
※医療従事者対象の講習会となります。