

表1 仮説モデル関連項目の平均得点

	全体 N=26	服薬良好群 N=20	服薬困難群 N=6	
健康状態悪化への恐怖感	3.12±1.11	3.25±0.97	2.67±0.51	
結果期待感	2.54±1.20	2.90±0.97	1.33±1.03	**
自己効力感	3.50±0.71	3.60±0.68	3.00±0.63	+
服薬意思	3.04±1.22	3.20±1.15	2.50±1.38	**
服薬自信	3.27±0.87	3.55±0.61	2.33±1.03	
支援がある	2.70±1.52	2.75±1.59	2.50±1.38	
服薬開始時説明満足度	3.12±1.03	3.30±0.98	2.50±1.05	+

※ +: p<0.1, *: p<0.05, **: p<0.01 ※ レンジはいずれも0~4

(3) 維持因子、阻害因子の大きさ

維持因子と阻害因子の大きさについてリニアアナログスケール（図2）でたずね、レンジ0~100で得点化した。その結果、阻害因子について、良好群で16.2±14.1、困難群で46.0±23.9と、困難群の方でより阻害因子を大きく感じているものの、両群とも維持因子についても大きく認識されていることが判明した（表2）。

図2 リニアアナログスケール（レンジ0から100までで得点化）

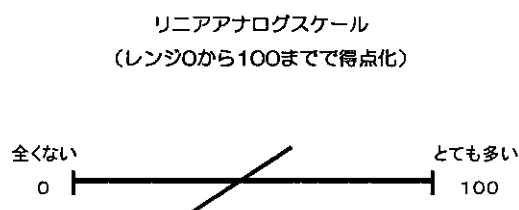


表2 各群における維持因子、阻害因子の大きさ

	全体 N=26	服薬良好群 N=20	服薬困難群 N=6
維持因子	73.7±23.8	73.4±26.5	74.5±14.0
阻害因子	23.3±20.9	16.2±14.1	46.0±23.9**

** : P<0.01

面接調査での「服薬を支えているもの」すなわち「維持因子」の内容についての自由回答の結果では、「周囲の人の支援」、「効果への期待感」、「生きがい・生きていく意欲」、「健康状態悪化への怖さ」、「飲みやすいレジメン、薬剤」、「経済的負担の軽減」等が挙げられていた。「服薬を妨げているもの」すなわち「阻害因子」の内容については、「服薬タイミングの難しさ」、「食事との関係」、「感染を人に知られたくないこと」、「副作用の出現」等が挙げられていた。

これら「維持因子」と「阻害因子」の大きさと、健康度および仮説モデル項目との関

連の度合いについて検討した。表 3 は、服薬良好群、困難群全員の結果である。その結果、「維持因子」は精神健康が良好で、周囲の支援があると感じている人ほど高く、また「今後も飲み続けていきたい」という服薬意思も高い。一方、「阻害因子」は身体的健康度を低く感じている人ほど高く、自己効力感や服薬自信、結果期待感も低いことが示唆された。

表 3 健康度、仮説モデル項目との相関

N=26	維持因子	阻害因子
主観的健康度	0.13	*
精神健康度 (GHQ 12 スコア)		-0.42
健康状態悪化恐怖感	*	0.14
結果期待感	-0.45	
自己効力感	0.24	
服薬意思	0.41 *	-0.38 +
服薬自信	0.03	-0.54 **
支援がある	0.48 *	-0.03
		0.08

※ +: $p < 0.1$, *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ (ピアソンの相関係数)

D. 考察

服薬良好群において「維持因子」が大きく認識されていたことは、「阻害因子」のみに注目しがちな実際の臨床現場においても、「維持因子」にも注目する重要性を示唆するものと考えられる。しかし、一方で服薬困難群においても「維持因子」は高く認識されており、また、対する「阻害因子」は服薬良好群と困難群との間に統計学的有意差が生じるほど、困難群において高く認識されていた。これらの結果から、「維持因子」とは「阻害因子がないこと」ではなく、独立した別個の因子として存在することが推測された。これら因子の構成要素としては、「維持因子」は精神健康度や支援の有無が、「阻害因子」は身体健康度の関与が示唆されたが、特に、「維持因子」における「支援」の構造と働きについては、今回の調査でも多くの対象者から回答が得られていたことを考慮すると、今後の援助の方向性を明確にする上で非常に重要な要素であり、更なる検討が必要と思われる。

本研究の限界としては、対象者数が少数であること、対象者の受診している医療機関が比較的 HIV 感染者を多く診療している機関に限定されていること等が挙げられる。今後は、対象を拡大した調査の実施が望まれる。

X. Human Immunodeficiency Virus Type 1 RNA 定量における現行法(アンプリコア®HIV-1 モニター-Ver1.0)とアド・イン・プライマー法の解離に関する検討

東京医科大学	臨床病理科	西田 恭治
東京医科大学	臨床病理科	守谷 研二
信州大学	第2内科	北野 喜良
秋田大学	第3内科	間宮 繁夫
東京医科大学	臨床病理科	永泉 圭子
東京医科大学	臨床病理科	稲葉 浩
東京医科大学	臨床病理科	天野 景裕
東京医科大学霞ヶ浦病院感染症科		福江 英尚
東京医科大学	臨床病理科	山元 泰之
東京医科大学	臨床病理科	新井 盛夫
東京医科大学	臨床病理科	福武 勝幸

目的

Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) RNA 量は、抗レトロウィルス療法を開始や薬剤変更の決定を行う際の重要な指標である。このことは、米国保健福祉省および Henry J. Kaiser Family Foundation により召集された HIV 感染治療の臨床実践委員会 (Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection) の共通認識でもある¹⁾。1999年10月現在、本邦では、血漿中の HIV-1 RNA 定量にはアンプリコア®HIV-1 モニター(日本ロッシュ)が承認されており、臨床で利用されている。しかし、現在承認を受けている Ver1.0 のプライマーは、北アメリカやヨーロッパで大多数を占めるサブタイプ B をもとに設計されたものである。従って、特異性の点で一部のサブタイプ(AとE)においては反応性が低いことが問題となっている²⁾³⁾。今回、アンプリコア®HIV-1 モニター-Ver1.0(現行法)と同法にアド・イン・プライマーを加えた方法(アドイン法)で患者検体の HIV-1 RNA 量を測定し比較することによって、臨床的に現行法では診断や治療の効果判定にどの程度の支障が生じるのかを検討した。

対象症例および方法

厚生省 HIV 感染者発症予防・治療に関する研究班の検査法検討小委員会で研究班参加施設に呼びかけ、測定希望症例を募り、多施設共同研究として行った。その結果、血液製剤使用以外の感染経路による82症例の HIV-1 RNA 量を現行法とアドイン法で測定した。また、対照として、HIV-1 RNA の検出可能な HIV 感染血友病症例 12 例について現行法とアドイン法にて測定し、比較検討した。方法は、現在承認されているアンプリコア®HIV-1 モニター-Ver1.0(日本ロッシュ)とこれにアド・イン・プライマーを加えた方法⁴⁾で通常のキット操作法に従った。一部の測定感度以下の症例(400 コピー/ml 未満症例)では、測定感度が 50 コピー/ml である高感度法を追加した⁵⁾。測定は、SRL 株式会社八王子ラボラトリーが担当した。

結果

血友病 12 症例では、Fig.1 に示すように 2 方法間に反応性の差は認めなかった。

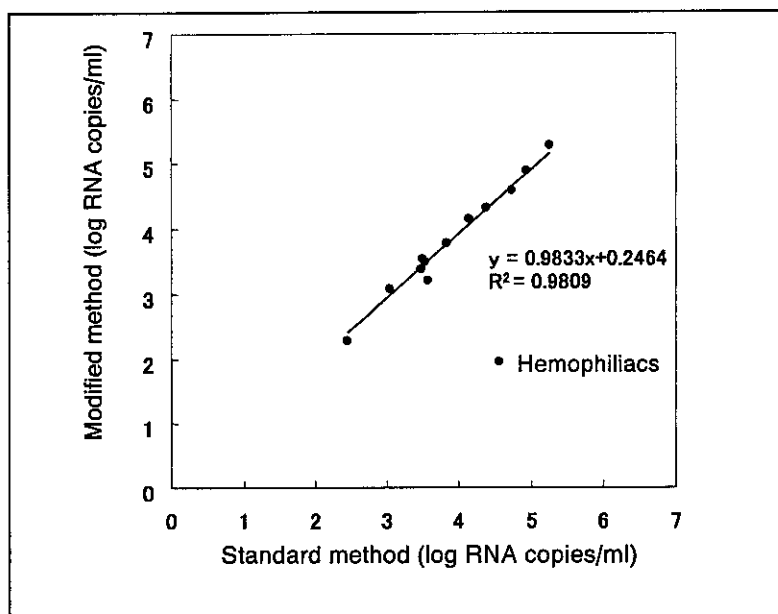


Fig.1 血友病患者における2法の測定値

非血友病82症例中29症例は何れの方法でも測定感度以下で両者間の差は不明であった(Table 1)。残る53症例についてHIV-1 RNA量を対数換算して、2方法の測定結果を図示した(Fig.2)。便宜上、400コピー/ml未満と50コピー/ml未満のデータは各々400コピー/ml、50コピー/mlとしてプロットした。53症例中、両法の結果がほぼ一致した症例は36症例であった。これら36症例の回帰直線の傾きと相関係数は、各々 $a=0.9935$ 、 $R^2=0.9725$ であった。一方、17症例は2法の解離症例(現行法/アドイン法が0.4以下)であり、サブタイプEの感染者である可能性が高いと考えられた。

Table 1. Patient disposition by standard and modified Amplicor HIV Monitor assays.

	Non-hemophiliacs (n)	Hemophiliacs (n)
Discordance	17	0
No discordance	36	12
Below the detection limit*	29	0
Total	82	12

Discordance means the standard method has a lower sensitivity (under 40%) than the modified method for the quantification of virus RNA in the sample.

*The levels of virus RNA are below the detection limit by both methods.

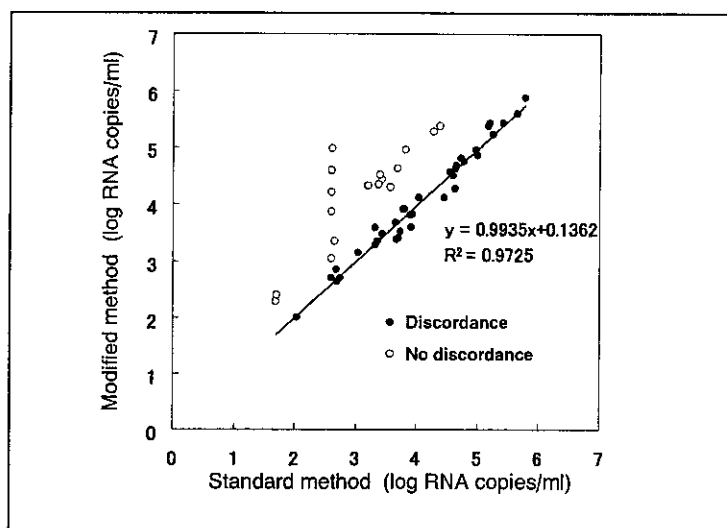


Fig.2 非血友病症例の測定値

これらの症例の現行法での測定値はアドイン法と比較して平均 12.1%以下の反応性しか示さなかった (Table 2)。なお、17 例中 3 例は現行法では測定感度以下 (400 コピー/ml 未満) であったが、アドイン法では 1100, 7300, 16000 コピー/ml と検出され、40 倍以上の差を認めた症例もあった。

Table 2. The patients who showed discordant results in HIV-1 RNA levels (copies/ml) by standard and modified method.

Patient	Modified method	Standard method	Standard /modified method
1	1,100	<400	<0.363
2	240,000	24,000	0.100
3	16,000	<400	<0.025
4	27,000	2,700	0.100
5	7,300	<400	<0.054
6	2,200	450	0.204
7	39,000	400	0.010
8	22,000	2,400	0.109
9	21,000	1,600	0.076
10	20,000	3,700	0.185
11	96,000	410	0.004
12	33,000	2,500	0.075
13	190	<50	<0.263
14	42,000	4,800	0.114
15	250	51	0.204
16	190,000	19,000	0.100
17	90,000	6,600	0.073
Average			<0.121

考 察

本邦では、米国由来の血液製剤によって HIV-1 感染した血友病患者が、従来は HIV 感染者の大半を占めていた。従って、米国と同様にサブタイプ B が主であったと考えられるが、近年、性感染によってアジア⁶⁾ から入ってくるサブタイプ E も増加していると考えられる⁷⁾。血友病症例では、反応性に差が無かったという結果は、サブタイプ B が大多数である米国の感染者由来であることから考えて妥当である。しかし、アドイン法でウィルスが検出し得た血友病以外の 53 症例中 17 症例 (32.1%) が、現行法では、平均でその 12.1% 以下の反応性しか示さなかった。したがって、血友病以外の HIV-1 感染症例で現行法の HIV-1 RNA 量を診断や治療の効果判定に用いるには大きな危険を伴うと言える。HIV-1 RNA は初感染後に、一時的に増加するものの、その後、一定のレベル (set point) に落ち着き、年余にわたり持続する⁸⁾。その set point における HIV-1 RNA 量の測定は HIV 感染症の予後判定に有用であることが判明している^{9) 10)}。つまり、反応性の低い方法での HIV-1 RNA 量はみかけ上低値である可能性があり、予後の判定や抗レトロウィルス治療開始時期の判定に支障をきたす。

2 法共に測定感度以下であった症例の大半は、既に抗レトロウィルス治療がなされている症例である。この中の 1 例は、感染者の感染原因となったパートナーが未治療で、サブタイプ E 感染者と考えられる症例 (Table 2, Patient No.16) である。この測定感度以下症例の今後の治療効果判定には、アドイン法などのサブタイプ E にも感度の良い方法で経過を追っていく必要がある。なぜならば、現在の抗レトロウィルス治療に対する耐性獲得などの理由でウィルス量が増加に転じたとしても、現行法では見落としてしまう危険を伴うからである。

2 法共に測定感度以下であった症例の大半は、既に抗レトロウィルス治療がなされている症例である。この中の 1 例は、感染者の感染原因となったパートナーが未治療で、サブタイプ E 感染者と考えられる症例 (Table 2, Patient No.16) である。この測定感度以下症例の今後の治療効果判定には、アドイン法などのサブタイプ E にも感度の良い方法で経過を追っていく必要がある。なぜならば、現在の抗レトロウィルス治療に対する耐性獲得などの理由でウィルス量が増加に転じたとしても、現行法では見落としてしまう危険を伴うからである。2 法共に測定感度以下であった症例の大半は、既に抗レトロウィルス治療がなされている症例である。この中の 1 例は、感染者の感染原因となったパートナーが未治療で、サブタイプ E 感染者と考えられる症例 (Table 2, Patient No.16) である。この測定感度以下症例の今後の治療効果判定には、アドイン法などのサブタイプ E にも感度の良い方法で経過を追っていく必要がある。なぜならば、現在の抗レトロウィルス治療に対する耐性獲得などの理由でウィルス量が増加に転じたとしても、現行法では見落としてしまう危険を伴うからである。今回の調査研究の結果は、日本はアジアの一員であるという当然の事実の再認識とともにサブタイプ B 以外のサブタイプに対しても反応性の良い測定方法の導入が急務であることを強く示唆している。

謝 辞

貴重な検体・情報を提供していただいた国立仙台病院 佐藤 功氏、鹿児島大学附属病院 丸山芳一氏、済生会宇都宮病院 中澤賢次氏、都立大久保病院 武市朗子氏・畠山修司氏・榎山鉄矢氏、武蔵野赤十字病院 長田 薫氏、横浜市立市民病院 相楽裕子氏、坂本光男氏、熊本大学附属病院 松下修三氏、東京医科大学霞ヶ浦病院 服部雅俊氏に深謝いたします。

文 献

1. Centers for Disease Control and Prevention: Guidelines for the use of

- antiretroviral agents in HIV-Infected Adults and Adolescents. *Morbid.Mortal.Weekly.Rep.* 47(No.RP-2):1-39, 1998.
2. Alaeus A, Lidman K, Sonnerborg A, Albert J: Subtype-specific problems with quantification of plasma HIV-1 RNA. *AIDS* 11:859-865, 1997.
3. 近藤真規子, 川田かおる, 伊藤 章, 斎藤隆行, 今井光信: HIV-1 サブタイプ E および A 感染者の血中 HIV-1 RNA 定量法の検討. *感染症誌* 72:609-614, 1998.
4. Nkengasong JN, Kalou M, Maurice C, Bile C, Borget M, Koblavi S, Boateng E, Sassan-Morokro M, Anatole-Ehounou E, Ghys P, Greenberg AE: Comparison of NucliSens and Amplicor Monitor assays for quantification of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA in plasma of persons with HIV-1 subtype A infection in Abidjan, Côte d'Ivoire. *J Clin Microbiol* 36:2964-2969, 1998.
5. Sun R, Ku J, Jayakar H, Kuo J, Brambilla D, Heman S, Rosenstraus M, Spadoro J: Ultrasensitive reverse transcription-PCR assay for quantitation of human immunodeficiency virus type 1 RNA in plasma. *J Clin Microbiol* 36:2946-2969, 1998.
6. Ou CY, Takebe Y, Weniger BG, Luo CC, Kalish ML, Auwanit W, Yamazaki S, Gayle HD, Young NL, Schochetman G: Independent introduction of two major HIV-1 genotypes into distinct high-risk population in Thailand. *Lancet* 341:1171-1174, 1993.
7. 今井光信, 近藤真規子, 須藤弘二, 斎藤隆行, 佐藤裕徳, 武部豊, 野口有三, 川田かおる, 伊藤章, 相楽裕子, 木原正博: PCRによる HIV-1 サブタイプ (B と E) の鑑別. *感染症誌* 71:918-923, 1997.
8. Mellors JW, Kingsley LA, Rinado CRJ, Todd JA, Hoo BS, Kokka RP, Gupta P: Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. *Ann Intern Med* 122:573-579, 1995.
9. Mellors JW, Rinado CRJ, Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA: Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 272:1167-1170, 1996.
10. 西田恭治, 山元泰之, 福武勝幸: HIV 感染血友病患者の10年間の経緯 —HIV RNA 定量による予後判定—. *臨床とウィルス* 25:56-60, 1997.

X I. 高感度 Human Immunodeficiency Virus Type 1 RNA 定量の定点調査結果

東京医科大学臨床病理科 福武 勝幸
 西田 恭治
 守谷 研二
 永泉 圭子
 稲葉 浩
 天野 景裕
 福江 英尚
 山元 泰之
 新井 盛夫

A. 目的

HIV-1 RNA 量は、抗レトロウイルス療法を開始や変更を決定する際の重要な指標であるというのが、臨床上の共通認識である。また、米国保健福祉省より出されたガイドラインでは、「治療のゴールは、最も高感度（50 コピー/ml 未満）の測定方法を利用して HIV RNA 量を測定感度以下に減少させることである」としている¹⁾。米国では測定限界が 50 コピー/ml までの高感度 PCR 測定法が 1999 年 3 月に承認されている。しかし、本邦では 1997 年 4 月より測定限界が 400 コピー/ml であるアンプリコア®HIV-1 モニター（日本ロッシュ）が保険適応となっているのみで、高感度 PCR 測定方法は未だ承認されていない（1999 年 12 月現在）。今回、高感度 PCR 法による HIV-1 RNA 量測定を実施し、その臨床的意義を検討した。

B. 対象および方法

現行法で 400 コピー/ml 未満の 67 症例の測定を行った。方法は、現行法であるアンプリコア®HIV-1 モニター（日本ロッシュ）²⁾ を用いて、超遠心操作（17000rpm、60 分、4℃）を加えることにより、測定範囲を 50~50000 コピー/ml とした。

C. 結果

現行法で 400 コピー/ml 未満の 67 症例中 39 例が（58.2%）が 50 コピー/ml 未満であった。その内訳は、Table 1 に示す。

Table 1. Patient with low viral load (<400 copies/ml) disposition by ultrasensitive method.

	<50 copies/ml	≥50 copies/ml
Hemophilia (n = 37)	21(56.8%)	16(44.2%)
Non-hemophilia (n = 30)	18(60.0%)	12(40.0%)

無治療にもかかわらず 400 コピー/ml 未満の 5 症例は血友病症例で、そのうち 3 例は 50 コピー/ml 未満であった（Table 2）。血友病症例は感染後 20 年近く経過しており、それらの症例は真の long-term nonprogressor³⁾と考えられた。

Table 2. Antiretroviral regimens for patients analyzed with ultrasensitive method.

		<50 copies/ml	≥50 copies/ml
Without therapy	n= 5	3(60.0%)	2(40.0%)
2NRTIs	n= 5	1(20.0%)	4(80.0%)
2NRTIs+PI	n= 50	32(64.0%)	18(36.0%)
2NRTIs+2PIs	n= 7	3(42.9%)	4(57.1%)

NRTI = nucleoside reverse transcriptase inhibitor.

PI = protease inhibitor.

D. 考察

核酸系逆転写酵素阻害剤 2 剤の治療は、初期のウィルス抑制が維持されないために、現在では一般的には推奨されていない^{1,4,5)}。今回の解析症例においても核酸系逆転写酵素阻害剤 2 剤で 400 コピー/ml 未満にウィルス抑制できている症例が 5 例いるが、その内で 50 コピー/ml 未満の症例は 1 例のみであった。核酸系逆転写酵素阻害剤 2 剤で「HIV RNA 量を最も高感度の検査法を用いても検出できないレベルに低下させる」という目的は達し難いようである。高感度測定法の意義の検討には、今後の臨床経験の積み重ねが必要である。しかし、今回の定点調査からは、現行法よりも臨床上有用で、導入すべきであると考えられた。

E. 文献

- Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-Infected Adults and Adolescents. Morbid.Mortal.Weekly.Rep. 47(No.RP-2):1-39,1998
- Sun R, Ku J, Jayakar H, Kuo J, et al: Ultrasensitive reverse transcription-PCR assay for quantitation of human immunodeficiency virus type 1 RNA in plasma. J Clin Microbiol 36: 2946-2969, 1998
- Candotti D, Costagliola D, Joberty C, et: Status of long-term asymptomatic HIV-1 infection correlates with viral load but not with virus replication properties and cell tropism. French ALT Study group. J Med Viol 58:256-263, 1999
- Staszewski S, Loveday C, Picazo J, et al: Safety and efficacy of lamivudine-zidovudine combination therapy in zidovudine-experienced patients. JAMA 276:111-117,1996
- Barlett J: Protease inhibitors for HIV infection. Ann Intern Med 124:1086-1088,1996

XII. 長期未発症者 (LTNP) の研究

静岡県立こども病院	三間屋 純一
聖マリアンナ医科大学	立浪 忍
聖マリアンナ医科大学	瀧 正志
東京医科大学	山元 泰之
荻窪病院	花房 秀次
奈良県立医科大学	藤村 吉博
山梨医科大学	照沼 裕
慶応大学	加藤 真吾
昭和大学	吉田 孝人

Long Term Non Progressor の追跡調査は、1995 年に行われた調査では 152 症例が血友病患者の LTNP として報告されている。1998 年 1 月 30 日現在、43 施設 (106 症例) で CD4 陽性細胞数 500 個以上の症例は 95 年が 68 パーセントに対し 97 年も 69 パーセントと変化はないが、CD4 陽性細胞数 500 個以上で HIV-RNA が 1,000 コピー以下の無症状例は 95 例中 24 例と 25 パーセントであった。今年度は LTNP における HIV-1 の遺伝的多様度とプロウイルス濃度についての研究を実施した。

A. 研究目的

HIV-1 感染者のうち、長期未発症者 (LTNP) の HIV-1 RNA 濃度は一般的に低いことが分かっているが、プロウイルス濃度に関する報告はあまり多くない。そこで我々は、competitive nested PCR を用いて LTNP の末梢血白血球 (PBL) 中の HIV-1 プロウイルス濃度を正確に測定し、LTNP のプロウイルス濃度が有意に低いかどうかを調べた。一方、HIV-1 は変異を繰り返すことによって宿主の免疫反応から逃れていると考えられている。したがって、LTNP における HIV-1 の活動が低い原因が、宿主の免疫が強いことにあるならば、HIV-1 集団の遺伝的多様性は高いことが予想され、ウイルスの増殖能が低いことにあるならば、逆に HIV-1 集団の遺伝的多様性は低くなることが予想される。この問題を検討するために、中和抗体や細胞障害性 T 細胞のエピトープである env 遺伝子 V3 領域近辺における塩基配列及びアミノ酸配列の多様度を求めた。これら二つの問題は、LTNP の発症予測や抗レトロウイルス療法の早期開始の妥当性を考える上で重要な課題であると考えられる。

B. 方法

LTNP についての研究のために三間屋純一、立浪忍、瀧正志、山元泰之、花房秀次、藤村吉博、照沼裕、加藤真吾、吉田孝人により LTNP 小委員会を組織し、同小委員会で把握している長期未発症者のうち 11 症例を対象とした。クエン酸ナトリウム添加血液から QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN) を用いて PBL DNA を抽出した。この DNA 中の HIV-1 DNA 濃度を、env 遺伝子 V3 領域を標的とする competitive nested PCR によって決定した。1 回目の PCR には、5'-CAC AGT ACA ATG TAC ACA TG-3' と 5'-ACA GTA GAA AAA TTC CCC TC-3' のプライマーを用い、2

回目のPCRには、5'-AAA TGG CAG TCT AGC AGA AG-3'と5'-AAT TTC TGG GTC CCC TCC TG-3'のプライマーを用いた。PCRは、94°C 15秒、60°C 30秒、72°C 60秒を30サイクル行った。また、同血液から血漿を分離し、QIAamp Viral RNA Mini Kit (QIAGEN)を用いてRNAを抽出した。このRNAを限界希釈し、シングルコピーのHIV-1 RNAを10個ずつnested RT-PCR法によって数百ngまで増幅した。PCRは先の方法に準じて行った。このPCR産物を用い、直接シーケンス法によってenv遺伝子V3領域近辺約200bpの塩基配列を決定した。このようにして得られた10個のHIV-1 RNAクローンの塩基配列あるいはアミノ酸配列から、遺伝的多様度の計算と系統樹分析によるサブタイピングを行った。

C.結果

LTNP小委員会でLTNPと判定された患者のうち、血液検体が送られてきた11症例の結果を表1にまとめた。HIV-1のサブタイプは、症例3がサブタイプE、症例1、4、9はHIV-1遺伝子がPCRによって増幅されなかったため不明、他の症例はサブタイプBであった。サブタイプEの症例3は血友病患者ではなかった。HIV-1 RNA濃度はアンプリコアによる血清中の値である。HIV-1 RNA濃度は範囲が<400~510,000 copies/mlで中央値は1,200 copies/mlであった。HIV-1 DNA濃度は範囲が<2~72 copies/ μ g (PBL DNA)で平均値は32 copies/ μ gであった。塩基配列レベル(NT)における遺伝的多様度は範囲が1.5%~6.1%で平均値は3.5%であった。アミノ酸レベルに(AA)における遺伝的多様度は範囲が2.4%~12.6%で平均値は7.0%であった。CD4値に対する相関を調べると、HIV-1 DNA濃度との間に相関係数0.48の有意な相関が認められたが、HIV-1 RNA濃度、塩基配列レベルの多様度、アミノ酸配列レベルの多様度のいずれとも有意な相関は認められなかった。

表1. CD4 counts, viral load, and genetic diversity of HIV-1 in LTNP

Case	Subtype	CD4 counts (cells/ μ l)	HIV-1 RNA (copies/ml)	HIV-1 DNA (copies/ μ g)	Diversity in NT	Diversity in AA
1	-	823	700	9	-	-
2	B	593	800	21	1.5%	2.4%
3	E	739	600	-	1.7%	3.0%
4	-	1096	<400	<2	-	-
5	B	544	1200	22	4.6%	10.1%
6	B	639	510000	72	1.8%	3.0%
7	B	457	3200	30	5.5%	10.3%
8	B	675	21000	48	2.4%	5.2%
9	-	823	<400	18	-	-
10	B	620	3800	44	4.4%	9.1%
11	B	728	8200	50	6.1%	12.6%

D.考察

本研究における10例のLTNPのHIV-1 DNA濃度は、範囲が<2~72 copies/ μ gで平均値が32 copies/ μ gであった。我々は、他に約100症例のHIV-1感染者のプロウイルス濃度を測定しているが、その平均値は90 copies/mlであった。したがって、LTNPは進行の速い感染者に比べてHIV-1 DNA濃度が有意に高いと結論できる。特筆すべきは症例4で、CD4値が1096と最高で、HIV-1 DNAが検出されなかつ

た。これは、症例 4 が他の症例に比べて今後の経過が良好であることを意味しているのであろうか。今後の経過観察が重要である。

遺伝的多様度に関しては、LTNP 以外の感染者のデータが不足しているため、LTNP が特に高いか低いかは判定できなかった。今後、LTNP 以外の感染者についても遺伝的多様度を求める必要がある。遺伝的多様度を塩基配列レベルとアミノ酸配列レベルで比較すると、どの症例もアミノ酸配列レベルの方が約 2 倍の値であった。これは、塩基の同義置換率と非同義置換率がほぼ同じであることを意味している。一般の遺伝子においては、同義置換率が非同義置換率の 5 倍から 6 倍であることを考えると、変異が純化淘汰を受けていないこと、すなわち塩基置換によってアミノ酸配列がなるべく変化しないようにする淘汰圧がはたっていないことを意味している。このような現象が env 遺伝子 V3 領域近辺に特有なものなのか、それとも LTNP に特有なものなのかを知るためには、env 遺伝子以外の HIV-1 遺伝子の塩基配列を調べるとともに、LTNP 以外の感染者の HIV-1 についても今後同様の検討を行う必要がある。

XⅢ. 血友病ナースコーディネーター導入上の問題点と対策 —血友病診療に携わる医師を対象とした調査の結果報告—

包括医療小委員会		
産業医科大学	小児科	白幡 聡
東京医科大学病院	看護部	鈴木祐見子
静岡県立こども病院	看護部	黒木久美子
荻窪病院	看護部	仁神享子
聖マリアンナ医科大学	看護部	吉川喜美枝
兵庫医科大学	看護部	岩永幸子
産業医科大学北部九州血友病センター		小野織江

1. 研究目的と意義

欧米では血友病患者のケアの中でナースコーディネーター（以下NC）が大きな役割を果たしているが、わが国での血友病NCの導入は欧米諸国に比べて後れを取っている。そこで、厚生省HIV感染者発症予防・治療に関する研究班 包括医療小委員会ではその問題点と対策を検討する目的で看護婦（部）を対象に調査を行なった。その結果、NCの養成には医師の果たす役割が大きいことが浮き彫りにされたので、今回は、血友病患者の診療に携わる医師を対象に、血友病診療の中で医師からみた看護婦の活動状況と看護婦に寄せる期待、NC導入上の問題点を調査、検討した。

2. 研究方法

1) 調査方法

包括医療小委員会で作成した質問用紙を下記の調査対象者に郵送し、郵送での回答を依頼した。

2) 調査対象者

厚生省HIV感染者発症予防・治療に関する研究班に所属する班員及び、その他に小委員会が独自で検索した医療施設の医師92名

3) 調査内容

- ①. 調査対象の医師が所属する医療機関における血友病患者数
- ②. 血友病診療の形態
- ③. 血友病診療の中で医師が認識している看護婦の役割
- ④. 血友病診療の中で医師が看護婦に担って欲しい役割
- ⑤. わが国で血友病の包括医療体制の構築が進まない理由
- ⑥. 血友病NCの必要性
- ⑦. 血友病診療の中で看護（看護職）に関して困っていること
- ⑧. わが国に血友病NCを導入するための方策や意見

4) 調査期間

平成11年8月20日～平成11年9月30日

3. 結果

1) 回収率

92名の医師に調査表を配布し、71の回答があり（回収率77.1%）、うち68の有効回答を得た（有効回答率76.6%）。

2) 患者数

回答があった医師の所属する診療科で診療している患者数（回答した医師数）は、最少が1名（1名）、最多が300名（1名）で、平均25名であった。診療している患者数が10名以下と答えた医師は40名（60.6%）、11～50名が17名（25.5%）、51～100名が7名（10.5%）、101～300名が2名（3%）で、無記入が2名あった。

3) 血友病患者の診療形態

血友病患者の診療形態についての質問に対して、40名（58.8%）の医師は一般外来のみで診療していると答え、28名（41.2%）は血友病患者を一般外来で診る以外に特別な外来（専門外来、包括外来）を設けて診療していると回答した。すべて一般外来で診ていると答えた40名が特別な外来を設けていない理由として、必要性を感じない（24名）、必要性はあるが特別な外来を作れない（7名）、その他の理由（4名）、無回答（5名）があげられた。

一方、一般外来で診療する以外に特別な外来を設置している医師のうち、22名が週に1～3回の専門外来で、1名が週に6日の専門外来で血友病患者の診療を行っていた。包括外来を導入している医師は6名で、そのうち1名は月に1回の包括外来と一般外来での診療、5名は一般外来に加えて、専門外来（2週間に1回：1名、週1回：2名、週3回：1名、週4回：1名）と包括外来（月に1回：3名、月に2回：1名、週に1回：1名）を設置していた。

4) 血友病診療の中で医師が認識している看護婦の役割

血友病診療の中で看護婦がどのような役割を担っているかについての質問（複数回答可）に対して、17名（25%）の医師は、自分の施設で看護婦が血友病診療の中でどのような役割を担っているのかわからないと回答した。

一方、51名（75%）の医師からは、質問用紙に設定した21項目に回答があり（表1）、その中では看護婦が担っている役割として、患者・家族への心理的援助：28名（41.2%）、相談の窓口役とコーディネート：26名（38.2%）、自己注射（家庭輸注）の注射技術の指導：26名（38.2%）、医師が行なう説明や指導の理解を促すための援助：24名（35.3%）の順に多かった。

表1. 血友病患者に看護婦が行なっている看護

内容	人数
1. 患者・家族の心理的援助	28名
2. 患者・家族の相談の窓口、相談の内容によっては医師や他の医療スタッフへの紹介	26名
3. 家庭輸注の注射技術指導	26名
4. 医師が行なう治療および検査結果などの説明で、患者・家族が十分に理解でき理解できていない場合、理解を促すための援助	24名
5. 家庭内での生活指導	19名
6. HIV感染者の服薬アドヒアランスの程度や問題点の医師への情報提供	13名
7. 製剤や内服薬の情報提供	12名
8. 血友病の知識教育	12名
9. 家庭輸注のフォローアップ	11名
10. 患者向けの教材や情報誌の紹介・配布	11名
11. 保育所、幼稚園、学校の入園、入学についての相談	10名
12. 学校生活や行事に参加する際のアドバイス	10名
13. 医療保険の手続きについての説明や事務処理の援助	10名
14. 活用できる社会保障制度や医療扶助制度の紹介	10名
15. 臨床研究への参加、協力	9名
16. 遺伝、妊娠、出産の相談	8名
17. 保母や教師など学校関係者の血友病患者理解と受け入れのための説明や介入	7名
18. 患者会の援助	7名
19. HIV感染者に支給される健康管理費用や発症者の救済制度、薬害訴訟の和解・手続きをめぐる患者・家族への情報提供や手続き等の事務処理の援助	6名
20. 治験にまつわる援助	3名
21. その他	2名

5) 血友病診療の中で看護婦に担って欲しい役割

血友病診療の中ですでに担っている役割も含めて看護婦に担って欲しい役割について21項目から回答(複数回答可)を求めた結果、すべての医師から回答を得ることができた(表2)。その結果、相談の窓口役とコーディネート: 55名(80.9%)、患者・家族の心理的援助: 53名(77.9%)、家庭輸注のための注射の技術指導: 45名(66.2%)、家庭内での生活指導: 42名(61.8%)、家庭輸注のフォローアップ: 36名(52.9%)、医師が行なう治療および検査結果などの説明で、医師が行なう説明や指導の理解を促すための援助: 34名(50.0%)の6項目については回答者の半数以上が担って欲しい役割と答えていた。

表2. 看護婦に担って欲しい役割

内容	人数
1. 患者・家族の相談の窓口、相談の内容によっては医師や他の医療スタッフへの紹介	55名
2. 患者・家族の心理的援助	53名
3. 家庭輸注のための注射の技術指導	45名
4. 家庭内での生活指導	42名
5. 家庭輸注のフォローアップ	36名
6. 医師が行なう治療および検査結果などの説明で、患者・家族が十分に理解できていない場合、理解を促すための援助	34名
7. 血友病の知識教育	32名
8. 活用できる社会保障制度や医療扶助制度の紹介	30名
9. HIV感染者の服薬アドヒアランスの程度や問題点の医師への情報提供	28名
10. 患者向けの教材や情報誌の紹介・配布	27名
11. 学校生活や行事に参加する際のアドバイス	27名
12. 医療保険の手続きについての説明や事務処理の援助	27名
13. 保育所、幼稚園、学校の入園、入学についての相談	23名
14. 臨床研究への参加、協力	23名
15. 患者会の援助	22名
16. HIV感染者に支給される健康管理費用や発症者の救済制度、薬害訴訟の和解手続きをめぐる患者・家族への情報提供や手続き等の事務処理の援助	21名
17. 保母や教師など学校関係者の血友病患者理解と受け入れのための説明や介入	21名
18. 製剤や内服薬の情報提供	18名
19. 遺伝、妊娠、出産の相談	17名
20. 治療にまつわる援助	14名
21. その他	3名

6) わが国での血友病の包括医療体制の構築が進まない理由

血友病NCの問題と少し離れるが、わが国で血友病の包括医療体制の構築が進まない理由について質問用紙に設定した項目を複数回答可で選択する方法回答を求めたところ表3に示した結果が得られた。

表3. わが国で血友病の包括医療体制の構築が進まない理由

内容	人数 (割合)
1. NCの職種が認知されていない	51名 (75%)
2. 多くの患者を診療している施設が少ない	50名 (73.5%)
3. 看護婦の職場のローテーションが包括医療体制の構築の障害となる	38名 (55.9%)
4. 職種間、あるいは診療間の縦割り運営が障害となっている	30名 (44.1%)
5. 整形外科、歯科など関連診療部門で血友病治療に積極的に取り組んでくれる適切な医師が少ない	21名 (30.9%)
6. 血友病の専門医が少ない	20名 (29.4%)
7. 血友病に興味を示す看護婦が少ない	20名 (29.4%)
8. 医師が包括医療の必要性を認めていない	8名 (11.8%)
9. HIV感染判明後、患者・家族とのコミュニケーションがうまくはかれない	3名 (4.4%)

7) 血友病NCの導入について

わが国の血友病診療体制にNCを導入することについて医師がどのように考えるか、質問用紙に設定した項目を複数回答可で選択する方法で回答を求めたところ、表4に示した結果が得られた。

表4. NCの導入について

内容	人数(割合)
1. 看護婦のローテーションのため、我々医師が教育しても定着しない 看護部の職務体系や雇用条件の整備が先決	45名(66.2%)
2. 必要な役割であり、NCを育てるための要請があれば、 医師は協力すべきである	43名(63.2%)
3. 人員不足でこのような役割を担う看護婦を導入することは無理	26名(38.2%)
4. 必要性は感じるが、現在の看護職のレベルでは能力的に問題がある	16名(23.5%)
5. 不要	3名(4.4%)
6. その他	1名(1.5%)

8) 血友病患者の診療のなかで、看護あるいは看護婦に関して困っていること

日常の血友病診療の中で看護あるいは看護婦について困っていることについて自由記載で回答を求め、24名から回答を得た。その内容は、特に問題はないという回答(6名)を除き、以下の3つに分けることができた。

1. 看護婦の職務体系や人事の問題:(14名)

看護婦のローテーションが頻回にあるため専任制をとりにくいこと、医師が教育しても定着しないのでコーディネーターとしての業務が果たせないこと、看護上層部の理解が得られず、現場のナースが努力しても正当な評価をしてくれないことなどを問題点として医師が訴えていた。看護婦に働きかける場合、看護部のコンセンサスが得られないと話が進まないことの煩雑さを訴える回答もあった。

外来に配置された看護婦に医療サービスを依頼できるシステムではないため、看護婦を当てにすることはできないという意見もあった。

2. 看護の質的な問題:(3名)

HIV感染者への対応で、細やかな精神的配慮に欠ける看護婦がいることや、血友病について知識が乏しい看護婦の対応に困っているという回答、医師が呼びかけても共力して血友病患者やHIV感染者の広い意味の治療に参画しようという熱意を持つ看護婦がおらず、極めて公務員的な取り組みしかしないなど、看護婦の資質に関する問題についての回答も寄せられた。

3. その他:(1名)

患者数が少ないため看護婦の専門性を確立しにくいという意見があった。

9) わが国に血友病NCを導入するための方策や意見

わが国に血友病NCを導入するための方策や意見を自由記載で回答を求めた。38名の医師から得た回答のうち「導入するための意見と方策」が記載してある回答のみを抽出し、「意見」と「具体的な方策」に分けて整理した。

意見として得た回答を整理すると以下のようにまとめられる。

(1) 看護部門の問題解決に関するもの

- ① 看護婦の専門性の確立
- ② 看護婦の資格の明確化と整備
- ③ 教育・養成のプログラムの確立

(2) 認知に関するもの

- ① 看護協会や施設内での看護部内部での認知
- ② 患者、および患者会からの認知
- ③ 国の関係省庁からの認知
- ④ マスコミへの働きかけ

(3) ファンドの問題

- ① 人件費捻出可能な採算のとれる需要と供給のバランスが必要
- ② 診療報酬の対象とすることなどがあげられる。

具体的な方策として、以下のような助言を得ることができた。

- ①資格試験をつくり、血友病症例をある一定数診療する施設では、必ず血友病 NC の資格を持つナースのポジションを設置し、業務報告の義務を課す。このような施策を厚生省が作れば病院も動くのではないか。
- ②4 年制大学の修士コースに取り入れてみる。
- ③各施設に配備するのが困難であれば、県内に何名と指定することで病院間の格差が是正できるのではないか。
- ④私立病院の病院長に働きかけ、テストケースを作り NC を導入してもらい実績を示す。
- ⑤専門ナースの位置付けが不十分。血友病専門ナースとして立ちあげることが困難なら他の専門ナースに抱き合わせる形で認知してもらうように運動する。
- ⑥血友病患者を多く抱える医療施設間での交流を深め、全員が協力する必要がある。
- ⑦製薬会社などの協力を得て研修会を重ねモチベーションを高め、やりがいのある職種にしてゆく。
- ⑧看護関連雑誌等へ積極的に投稿し、看護部門や看護協会からの認知を得るようアピールする。

4. 考察

厚生省 HIV 感染者発症予防・治療に関する研究班 包括医療小委員会では、1998 年 1 月に血友病診療に携わる医療施設の看護部を対象に血友病 NC の現状と問題点を把握するための調査を行なった。その結果、看護婦が血友病診療のなかで果たすべき役割を認識していながら、多忙な業務のなかで取り組むための十分な人員や時間が確保できず、質の高い看護ケアが提供できていないことがわかった。また、職場のローテーションのため、看護婦が固定せず専門性が育ちにくいことが問題点としてあがった。そして、NC を導入する上での問題点として、看護婦の処遇の問題、教育期間や制度の問題、認知の問題等が浮き彫りにされ、欧米諸国でのあり方をそのまま導入することには限界があることが明確になった。今後、血友病 NC を養成し、わが国の医療事情に合った形で導入してゆくためには、医師の果たすべき役割が大きいことも指摘されたことから、血友病診療の場で共に働く医師が認識している看護婦の現状と、看護婦に寄せる期待、血友病 NC を導入する上での問題点について調査、検討した。

結果はすでに示したように、血友病患者の診療のなかで看護婦が果たしている役割については、看護婦対象の調査と今回の調査とで大きなズレは見られず、相談窓口・コーディネート、心理的支援、患者・家族への疾病教育がどちらの調査でも回答が多い項目であった。また、今回の医師の意識調査で、現在、看護婦が担っている役割と、

担って欲しい役割の項目はほぼ、一致していた。しかし、実際に医療現場で看護婦が果たしている役割の現状評価と期待度には大きな隔たりがあった。多くの医師が血友病包括医療の構築に看護婦の役割の重要性を認識し、その働きを期待し、コーディネート能力のある血友病専門ナースの育成を試みても、看護婦の職務体系、医療の縦割り社会が大きな壁として立ちはだかっていることが示唆された。しかし、そのような大きな壁があるにもかかわらず、包括医療の構築には血友病 NC の職種を認知する必要があることを挙げており、看護婦を取り巻く職務体系の問題の緩和や看護婦のレベルアップが図られれば、医師は NC の育成に協力する用意があることも明らかにされた。

また、今回の調査では血友病 NC を導入するためにどの部分からこの問題に取り組み、血友病包括医療の構築に繋げて行くべきかという点についても有用な提案を得ることができた。以下にまとめると、看護体制の中で、血友病 NC の位置を確保するために、

- ①看護部の上司へ粘り強く働き掛ける。
- ②看護協会へ働きかける。
- ③看護関連雑誌への積極的な投稿や学会発表を通してその存在をアピールする。

次に、他部門との連携をはかるために、

- ①患者会・厚生省へ働きかける。
- ②医師との協力体制をさらに緊密にする。
- ③医療機関同士での情報交換や学習会等の開催を通して、ネットワークを構築する。

さらに、前述した、雑誌への投稿等や関連する研修会への参加を通して能力の向上を図ることなどである。今回の調査では、医師からみた血友病看護のありかたについて貴重な情報を得ることができた。前回の看護部を対象とした調査とあわせて血友病 NC の現状と導入上の問題点をさらに具体的に把む事ができ、その導入へ向けて、具体的な方策について明確にできた部分もある。21世紀を目前にして、われわれ医療者を取り巻く問題は、高齢化社会、疾病構造の複雑多様化、医療法の改正などますます複雑になっている。そのような中で他の慢性疾患のケアにも必要で応用可能な看護婦の役割である血友病 NC の導入について患者の意見の調査も含めてさらに研究を重ねてゆきたい。

XIV. 血友病およびその類縁疾患患者における TT ウイルス感染状況に関する研究

凝固因子製剤による肝炎小委員会

白幡 聡	産業医科大学	小児科
梶原康巨	産業医科大学	小児科
宮川隆之	産業医科大学	小児科
松井 陽	筑波大学臨床医学系	小児科
川田和秀	東京医科大学病院	臨床病理科
瀧 正志	聖マリアンナ医科大学	小児科
高山成伸	聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院	特殊検査共同利用研究施設
北野喜良	信州大学医学部	第二内科
福田吉秀	名古屋大学医学部付属病院	第二内科
福井 博	奈良県立医科大学	第三内科

【はじめに】

1997年、岡本、真弓らは、原因不明の輸血後急性肝炎の患者（症例 T.T.）から、representational difference analysis (RDA) 法により、500塩基長の特異遺伝子クローン（N22クローン）を釣り上げることに成功した¹⁾。そして、そのN22クローンがエンベロープを持たない新規の1本鎖DNAウイルスに由来することを証明し、ウイルス発見の発端となった症例のイニシャルを冠して、「TTウイルス (TTV)」と命名した¹⁾²⁾。その後、TTVの全遺伝子構造が解明され、DNAウイルスであるのもかわらず遺伝子変異が顕著で、数多くの遺伝子型が認められることが判明したが、岡本らのプロトタイプ（1型）をはじめとする特定の遺伝子型に属するTTVの感染が輸血後肝障害等の病態と関連が深いことが明らかになってきた³⁾。このため、平成10年度は、血友病およびその類縁疾患患者におけるTTVの感染状況を検討し、患者に認められる肝障害との関連についても検討した。

【対象および方法】

凝固因子製剤による肝炎小委員会の班員の各施設において収集された血友病およびその類縁疾患患者の血清を用いてTTV-DNAを測定した。TTV-DNAは、岡本らが、Hepatol Res.に報告したいわゆる第2世代のプライマーを用い、Semi nested PCR法²⁾で測定したが、一部施設では、第3世代のプライマーを用いて測定した。

【結果】

第2世代のプライマーを用い、統一した方法で測定した各施設のTTV-DNAの陽性率は表1に示したように、高山らが、50例中35例（70%）、北野らが、17例中10例（58.8%）、福田らが、60例中35例（58.3%）、松井、白幡らが、72例中51例（70.8%）であった。表1