

学会発表

なし

知的財産権の出願・登録状況

特に予定をしていない。

## 免疫再構築症候群の発症状況調査

分担研究者：古西 満<sup>1</sup>、源河いくみ<sup>2</sup>、中村 哲也<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>奈良県立医科大学感染症センター、<sup>2</sup>国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター、<sup>3</sup>東京大学医科学研究所感染免疫内科)

研究協力者：善本英一郎<sup>1</sup>、今村 顕史<sup>2</sup>、山元 泰之<sup>3</sup>、上平 朝子<sup>4</sup>、山中 克郎<sup>5</sup>、永井 英明<sup>6</sup>

(<sup>1</sup>奈良県立医科大学感染症センター、<sup>2</sup>東京都立駒込病院感染症科、<sup>3</sup>東京医科大学臨床検査医学科、<sup>4</sup>国立病院大阪医療センター免疫感染症科、<sup>5</sup>国立名古屋病院総合内科、<sup>6</sup>国立療養所東京病院呼吸器科)

■研究要旨 HIV 感染症診療を積極的に行なっている 8 医療機関に対して免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome : IRS) の発症状況に関するアンケート調査を実施した。調査期間中に強力な抗 HIV 治療 (highly active anti-retroviral therapy : HAART) を受けた症例は 2,018 名であり、IRS の発症率は 2.0 ~ 15.4 % (平均 8.7 %) であった。また調査した 8 医療機関全てで IRS 症例を経験していた。IRS の病態で最も多かったものは帯状疱疹 (46 例)、以下、非結核性抗酸菌症 (37 例)、サイトメガロウイルス感染症 (35 例)、カリニ肺炎 (13 例)、結核症 (12 例)、カポジ肉腫 (8 例)、進行性多巣性白質脳症 (5 例) などであった。帯状疱疹は 5 施設、非結核性抗酸菌症は 7 施設、サイトメガロウイルス感染症は 4 施設、カリニ肺炎は 3 施設、結核症は 6 施設で経験された。したがって IRS は HAART の合併症として比較的頻度が高いので、その臨床病態を詳細に解析し、診断ならびに対処法に関する指針を作成する必要があると考える。

## 研究目的

1990年代後半から可能となった強力な抗HIV治療 (highly active antiretroviral therapy : HAART) はHIV感染症の予後を著明に改善している。しかしその一方で、当初予測していなかったHAARTに伴うさまざまな課題が表面化してきている。その一つに免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome : IRS) がある。IRSはHAARTによって免疫不全が改善する過程で、顕在化していなかった病原体への炎症反応や自己免疫疾患を発症してくる病態であると考えられている。IRSは患者の治療経過を悪化させ、時にはHAARTの継続を困難にすることもある。

わが国でもIRSがHIV感染症の診療上で問題となりつつあるが、その発症状況は十分に把握されていない。そこで今回、我々は多施設を対象として、IRSの発症状況調査を計画し、その実態を明らかにしたので、報告する。

## 研究方法

HIV感染症診療に精通している8医療機関にアンケート調査を行なった。アンケートでは1997～2003年にHAARTを施行したHIV感染者数、HAART施行中にIRSを発症した症例数、およびそのIRSの病態について質問した。

## 研究結果

8施設で調査期間中にHAARTを施行されたHIV感染者は2,018名であった。IRSは8施設全てで経験され (176症例)、その発症率は2.0～15.4% (平均8.7%) であった (図1)。IRSの病態で最も多かったものは帯状疱疹 (46例)、以下、非結核性抗酸菌症 (37例)、サイトメガロウイルス感染症 (35例)、カリニ肺炎 (13例)、結核症 (12例)、カポジ肉腫 (8例)、進行性多巣性白質脳症 (5例) などであった (図2)。帯状疱疹は5施設、非結核性抗酸菌症は7施設、サイトメガロウイルス感染症は4施設、カリニ肺炎は3施設、結核症は6施設で経験された (図3)。

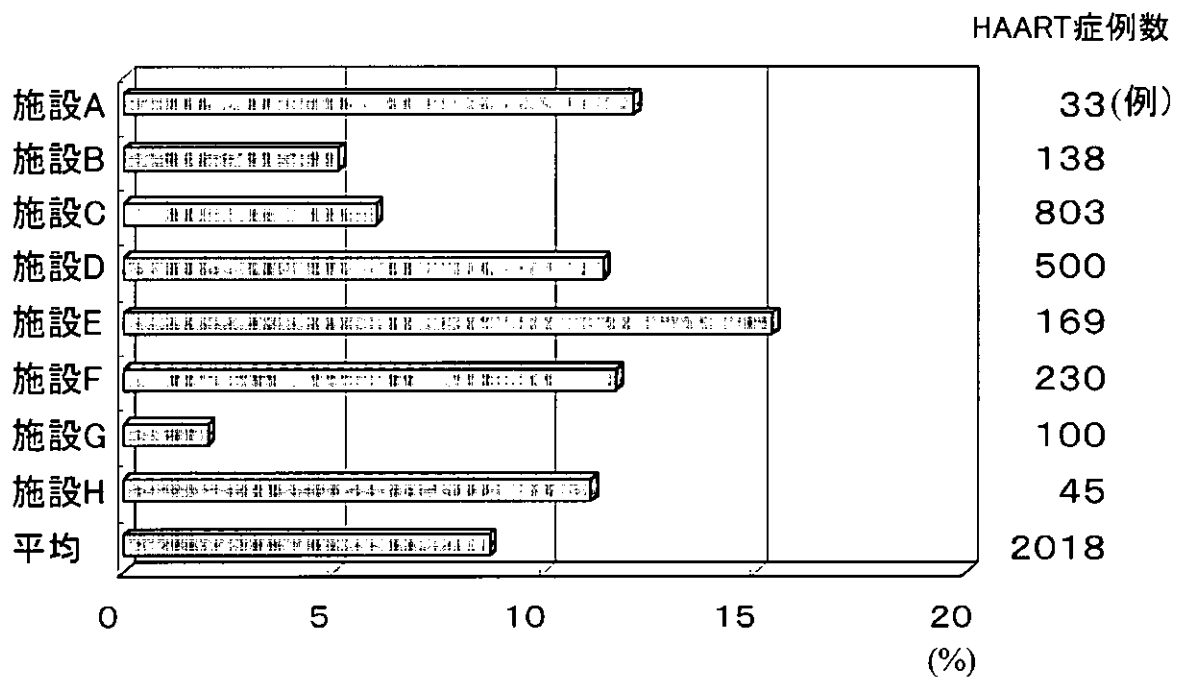


図1. 各施設ごとの免疫再構築症候群の発症率

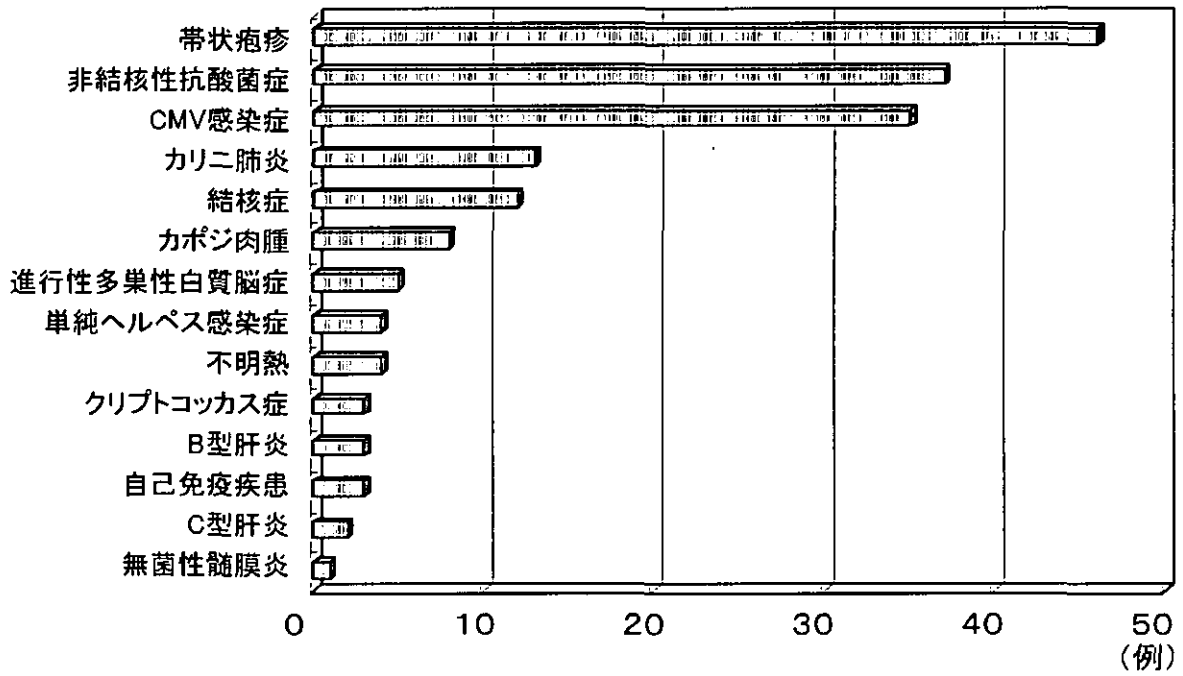


図2. 免疫再構築症候群としての病態別症例数

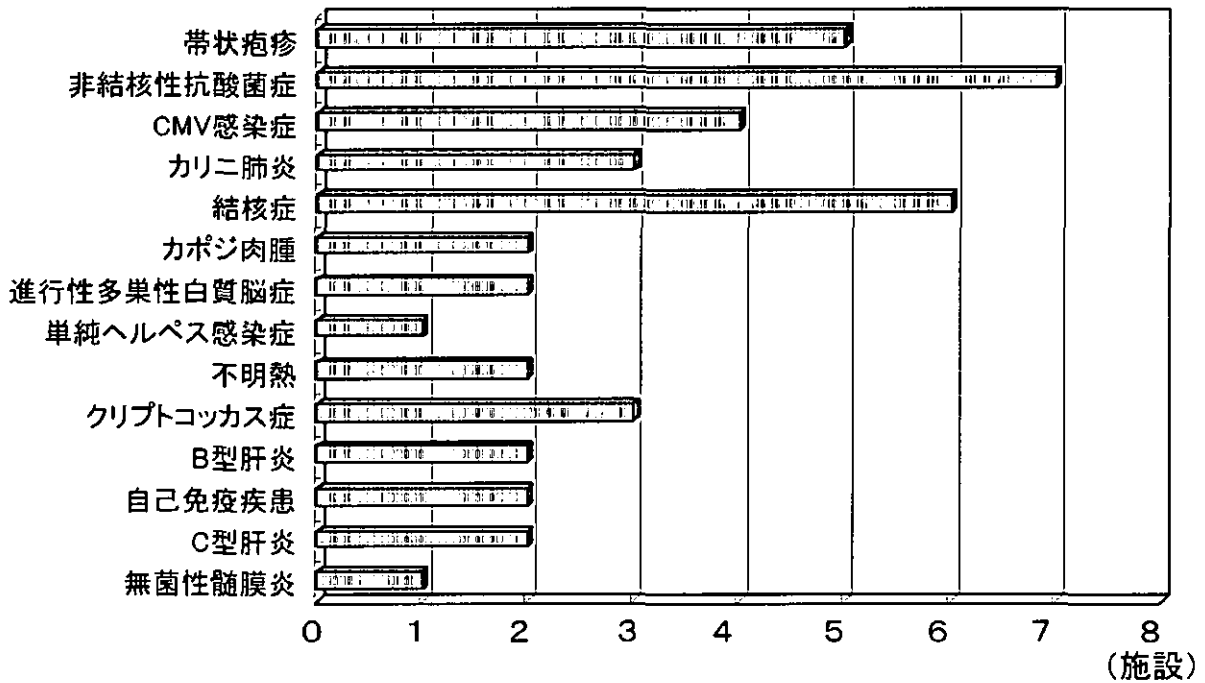


図3. 免疫再構築症候群としての病態別に見た経験施設数

症例 (図4)

53歳・男性。呼吸不全のため他院に入院中HIV感染が判明したため、2000年7月28日当院に転院となった。精査の結果、カリニ肺炎、サイトメガロウイルス感染症、肺非結核性抗酸菌症 (*Mycobacterium kansasii*) と診断し、各種治療によって病状は改善した。そこで10月26日からstavudine (d4T)・lamivudine (3TC)・efavirenz (EFV) による抗HIV治療を開始した。治療開始前のCD4陽性細胞数は9/μl、HIV-RNA量は55,000コピー/mlであり、6カ月後の2001年4月にはCD4陽性細胞数は203/μl、HIV-RNA量は400コピー/ml未満となった。4月29日、右顔面三叉神経第1枝領域に丘疹と疼痛とが出現し、39℃代の発熱も認めた。臨床的に帯状疱疹と診断し、aciclovirを投与したところ、3日で解熱、発疹は痂皮化傾向を示し、徐々に疼痛も軽快した。varicella-zoster virus抗体 (IgG) はペア血清で有意な上昇を認め、帯状疱疹と診断し、抗HIV治療後の免疫能回復時に発症したので、IRSと考えた。

考察

1990年代半ばにプロテアーゼ阻害薬が開発され、HIV増殖を強力に抑制できるHAARTが可能となり、HIV感染症の予後は改善されている。しかしHAARTが行なわれ始めた後、治療で沈静化していた日和見疾患が再増悪したり、臨床的に明らかでなかった日和見疾患が顕在化した症例が数多く報告されている<sup>1)~5)</sup>。これはHAARTによって急速にHIV増殖が抑制され、HIV感染症のため機能不全に陥っていた単球・マクロファージ・NK細胞の機能回復やCD4陽性T細胞数が増加してくることで患者の免疫能が回復し<sup>6)</sup>、残存あるいは潜在している病原体に対する免疫応答が誘導されるためと考えられ、IRSと呼ばれている。IRSの発症に伴って患者のQuality of life (QOL)は損なわれ、時にはHAARTの継続に支障をきたすこともあるので、注意すべき合併症である。

わが国でもIRSに関する学会報告などが散見されるようになってきているが、その発症状況は十分に把握されていない。今回の調査ではIRSの発症率

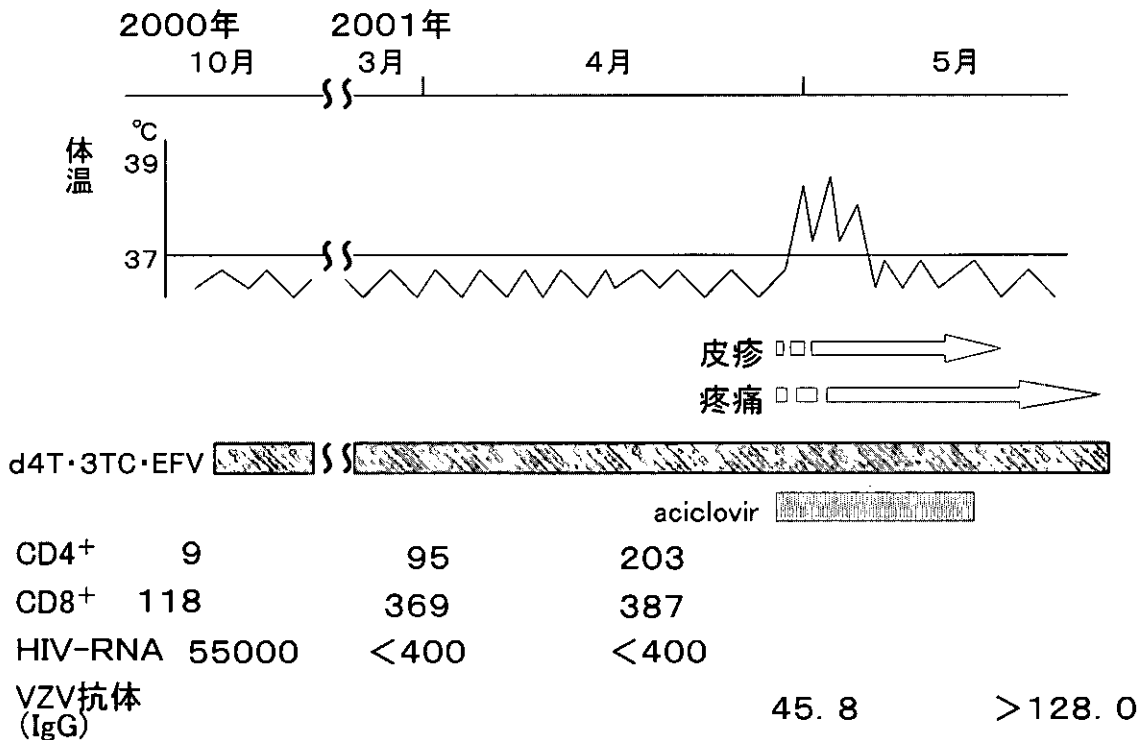


図4. 免疫再構築症候群として帯状疱疹を発症したHIV感染症の1例 (53歳・男性)

は平均8.7%であり、IRSはHAART後の注意すべき合併症である。しかし施設間でIRSの発症率に差(2.0~15.4%)が認められている。これは現時点でIRSの明確な診断基準がなく、今回の調査でも、IRSの診断についてHAART開始後に発症しているという点以外は主治医の判断に委ねられていることが大きく関わっていると推察する。また今回の調査ではHAART開始時の患者の免疫能、治療内容、日和見合併症の既往など詳細な情報を得ていないので、施設間で患者背景や治療選択等が異なっている可能性もある。したがって今後は一症例ごとに詳細な情報を集積し、その解析をもとに「IRSの臨床診断指針」を確立することが重要な課題であると考えられる。

これまで多彩なIRSの病態が報告されており<sup>7-9)</sup>、今回の調査でも14種の病態が認められた。なかでも帯状疱疹(46例)、非結核性抗酸菌症(37例)、サイトメガロウイルス感染症(35例)、カリニ肺炎(13例)、結核症(12例)が症例数の多い病態であり、現時点のわが国のIRSとして注意すべき病態であると考えられる。Aldeenら<sup>10)</sup>はHAARTが行なわれるようになって帯状疱疹の発症率が増加していると報告しており、帯状疱疹がIRSであることを示唆している。帯状疱疹の発症はCD8陽性T細胞の増加と関連があるとの報告がある<sup>11)</sup>が、呈示症例のようにCD4陽性T細胞数の増加に伴って帯状疱疹を発症する場合もあり、IRSとしての帯状疱疹の実態を明らかにするために、症例ごとのより詳細な解析が必要である。このことは他の病態に関しても同様であり、今後の検討に発展させるべきである。またAIDS関連日和見合併症として頻度の高いカリニ肺炎がIRSとしての発症率が意外に低く、しかも経験施設に偏りがあった点は興味深い。その要因を探ることが、IRSとしてのカリニ肺炎への対処法を見出す糸口となる可能性がある。

## 結論

IRSの発症率は平均8.7%であり、その病態として帯状疱疹、非結核性抗酸菌症、サイトメガロウイルス感染症、カリニ肺炎、結核症が重要であった。しかしIRSの発症率や一部の病態の発症状況に施設間で差が認められた。

## 参考文献

- 1) Jacobson M, et al. Cytomegalovirus retinitis after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Lancet* 349: 1443-1445, 1997.
- 2) Narita M, et al. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med* 158: 157-161, 1998.
- 3) Race EM, et al. Focal mycobacterial lymphadenitis following initiation of protease-inhibitor therapy in patients with advanced HIV-1 disease. *Lancet* 351: 252-255, 1998.
- 4) Woods M 2<sup>nd</sup>, et al. HIV combination therapy: partial immune restitution unmasking latent cryptococcal infection. *AIDS* 12: 1491-1494, 1998.
- 5) Wislez M, et al. Acute respiratory failure following HAART introduction in patients treated for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 164: 847-851, 2001.
- 6) Pakker N, et al. Patterns of T-cell repopulation, virus load reduction, and restoration of T-cell function in HIV-infected persons during therapy with different antiretroviral agents. *J Acquir Immune Defic Syndr Human Retroviral* 16: 318-326, 1997.
- 7) Shelburne SA 3<sup>rd</sup>, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome: Emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. *Medicine* 61: 213-227, 2002.
- 8) Stoll M, et al. Immune restoration inflammatory syndromes: The dark side of successful antiretroviral treatment. *Current Infect Dis Rep* 5: 266-276, 2003.
- 9) Shelburne SA 3<sup>rd</sup>, et al. The immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS Rev* 5:67-79, 2003.
- 10) Aldeen T, et al. Herpes zoster infection in HIV-seropositive patients associated with highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 12: 1719-1720, 1998.
- 11) Domingo P, et al. Herpes zoster as an immune reconstitution disease after initiation of combination antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus type-1 infection. *Am J Med* 110: 605-609, 2001.

## 健康危険情報

特になし

## 研究発表

なし

知的財産権の出願・登録状況

なし

## HAART時代の日和見合併症に関する研究 分担研究報告書

## 日和見感染症発症予防のための服薬支援に関する研究

## 1. 日和見感染症の服薬支援に関する研究

1)結核合併 2)カリニ肺炎発症予防

## 2. 治療困難（開始/継続）症例の服薬支援に関する研究

1)修正DOT(Modified Directly Observed Therapy 2)1日1回の処方

分担研究者：池田 和子（国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター）

研究協力者：杉浦 亙<sup>1</sup>、小河原光正<sup>2</sup>、乗原 健<sup>3</sup>、山中 京子<sup>4</sup>、  
 城崎 真弓<sup>5</sup>、斎藤 京子<sup>6</sup>、小野瀬友子<sup>6</sup>、石坂美千代<sup>6</sup>、  
 徳永 紀子<sup>6</sup>、渡辺 恵<sup>6</sup>、大金 美和<sup>6</sup>、伊藤 将子<sup>6</sup>、  
 福山 由美<sup>6</sup>、武田 謙治<sup>6</sup>、山田 由紀<sup>6</sup>、中野恵美子<sup>6</sup>、  
 立川 夏夫<sup>6</sup>、瀧永 博之<sup>6</sup>、寺門 博之<sup>7</sup>、高野 操<sup>8</sup>、  
 川村佐和子<sup>9</sup>

(<sup>1</sup>国立感染症研究所エイズ研究センター、<sup>2</sup>国立療養所近畿中央病院、  
<sup>3</sup>国立療養所宇多野病院、<sup>4</sup>大阪府立大学、<sup>5</sup>国立病院九州医療センター、  
<sup>6</sup>国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター、<sup>7</sup>国立国際  
 医療センター、<sup>8</sup>筑波大学大学院人間総合科学研究科、<sup>9</sup>東京都立保健  
 科学大学)

■研究要旨 HIV感染症は進行性で、いずれかの時期に治療開始の検討を要する。多剤併用療法の登場により、一見患者のQoLは、改善したかのように考えられるが、高い服薬率の維持や副作用、長期毒性や薬剤耐性などの問題は未知数で、治療は必ずしも楽観し出来ない。そこでCD4陽性リンパ球数の低い症例に関して抗HIV療法の開始前に、日和見感染症の予防治療を優先させ、服薬アドヒアランスの確認や副作用出現時の対処方法を習得し治療失敗を回避すること、臨床上治療が不可欠であるが何らかの理由により、服薬継続が困難な症例には修正DOTなど工夫を試みた。また服用回数や服用錠数を減らすことで服薬アドヒアランス向上が期待されるが、現実には、他の抗HIV薬との組み合わせにより1日1回服用治療は困難であるため従来通りの服薬支援が必要であった。抗HIV療法の服用条件は初期に比べれば改良されたが、原則は患者自身の強い意志に加え、家族や友人等の身近で強力な支援者の存在や、医療機関以外に地域別支援体制の整備が急務であった。



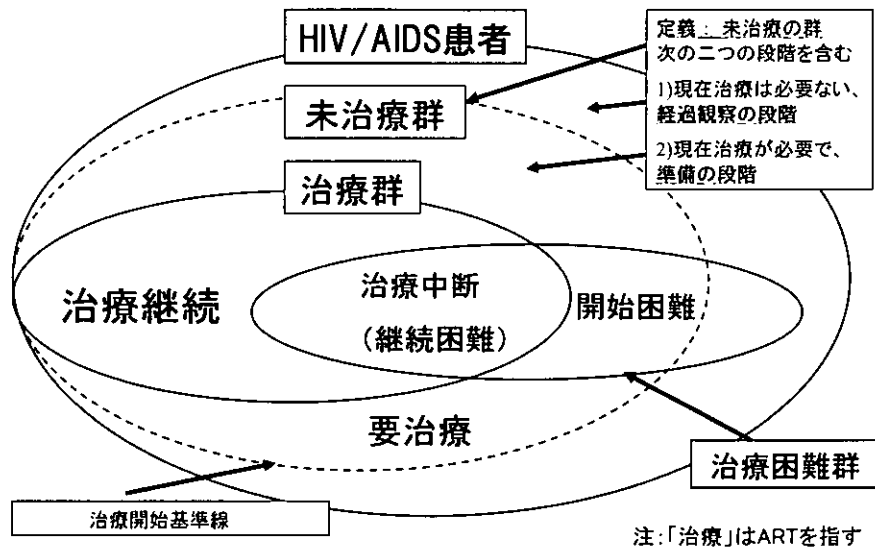


図1. HIV/AIDS患者の治療

1. 日和見感染症の服薬支援に関する研究

(1) 結核合併 HIV/AIDS 患者の療養継続支援の検討

結核と HIV 感染症の同時流行は、もはや世界的な社会問題である。結核対策にエイズ予防を行うこと、エイズケアに結核予防を盛り込むことなど、両疾患を視野に入れた包括的な対策が急務である。

研究目的

結核合併 HIV 患者が結核治療終了後も療養継続ができることを目的に、結核合併症例に対する支援の特徴について検討した。

研究方法

調査対象は、1996年1月から2002年12月末までに、国立国際医療センターで入院加療した結核合併 HIV 患者 50名とし、「患者背景」、「受療経過」、「支援内容」について診療録調査を行った。

研究結果

【患者背景】

対象者 50名のうち、男性 43名、平均年齢 37歳 (22-64歳)、平均 CD4 陽性リンパ球数 90.5 $\mu$ L、無職 23名、独居 29名、外国籍 20名 (そのうち不法滞在者 12名)、生活保護受給者 8名、精神疾患の既往がある者 11名だった。

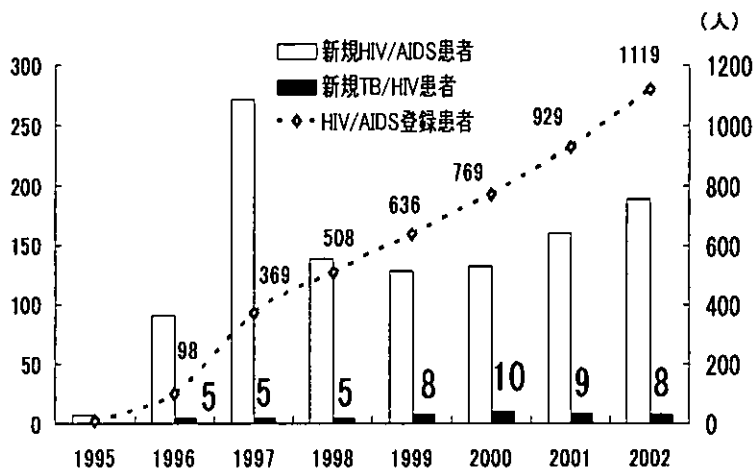


図2. ACCにおけるTB/HIV患者の年次推移

【受療経過】

2002 年 12 月末時点で、転院/帰国等の転出が 23 名、受診継続 21 名、受診中断 6 名だった。

【受診中断者の特徴】

受診中断者 6 例中、外国籍は 4 例で、中断理由として「患者が退院後の療養場所を日本で継続するか、母国に帰国するか自己決定できなかった」、「帰国手続きの進捗状況や活用できる社会資源を確認できなかった」等、外来経過中では把握が難しい状況が挙げられた。また結核治療は行政の充実した支援体制が整備されているが、結核治療終了と同時に居宅や電話訪問回数などが減り、継続受診が困難になったことも予測された。5 例は、身近な家族等にサポートがなく、受診日に来院しない場合など本人以外へのアプローチ方法が皆無であった。

【課題分類】

療養支援の課題は、以下の 4 つに分類された。

1. 身体機能低下：HIV 感染症のコントロール不良・日和見感染症/併存疾患による運動・感覚・内部機能低下精神的問題：精神疾患等による自己管理能力低下
2. 経済・社会的問題：低所得、無職、受診不定期
3. 中断歴、外国籍（コミュニケーション、不法滞在）等
4. サポート不足：身近な支援者がいない

考察

結核合併 HIV 患者の特徴は、一般的な結核患者と同様に、社会的背景に関連した問題をもっていた。支援の特徴として、1) 身体的機能低下、2) 精神的問題+サポート不足、3) 経済・社会的問題+サポート不足が挙げられ、地域側の支援（保健師

やケースワーカー等）によって療養環境を補強する必要性が考えられた。特に不法滞在などの外国人に関する支援として、「治療の優先順位と診療場所の選定」は重要な課題である。結核治療は排菌中の 2 ヶ月以降、外来経過となるため、入院早期から長期的展望にたったケアプランを立案し、外来経過中には、地域側スタッフと綿密な連絡をとり、軌道修正をしていく必要があること、現在のところ、結核に関する療養支援は結核予防法による行政事業として充実しているが、HIV 感染症に関する対策は不十分であり、一部患者の受診中断などの結果から、結核治療終了後も、地域側の支援が継続されるよう医療機関が随時、保健師などと連絡を取り合い、支援の方向性を検討する必要があった。

結論

結核と HIV 感染症の両疾患への継続支援体制を充実させる必要がある。

(2) カリニ肺炎発症予防に関する服薬支援

AIDS 発症とは、23 の指定された日和見感染症のいずれかを発症した場合を指す。CD4 陽性リンパ球数が 200/μL を下回った時点で、ST 合剤の内服やベナンボックスの吸入もしくは点滴を実施することで、カリニ肺炎発症を回避することが可能である。第一選択として使用される ST 合剤は、発疹、発熱などの副作用症状が多いことも知られている。国立国際医療センターでは、ST 合剤予防服用開始前に医師及びコーディネーターナースが説明書を使用し、実物の薬剤を見せながら、服薬目的、副作用、副作用出現時の対処法などの説明

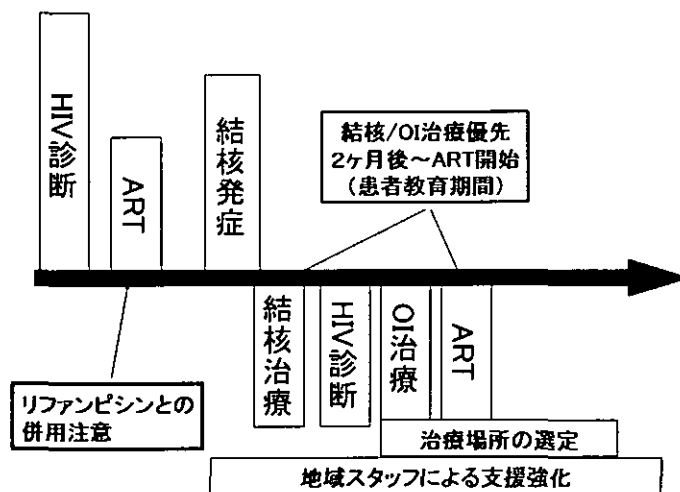


図 3. 結核合併 HIV 症例の服薬支援

を行っている。しかし症例の中には、副作用症状が見られた後に、自己判断で服用を中止し、再度服用を開始した症例で重篤な副作用症状が出現した後、緊急入院に至った症例を経験した。副作用出現や、緊急入院などは、その後開始が予定されている抗HIV療法に影響を及ぼすことが予測される。

### 研究目的

カリニ肺炎予防服用開始のための必要な情報提供を行い、副作用出現時に適切な対処法が行えるよう支援する目的で説明書の改訂を行う。

### 研究方法

ST合剤服用後に副作用症状が見られた症例の振り返りを行い、必要な情報を追加する。

### 研究結果

#### 【説明書の改訂】

予防服用の目的、方法に加え、注意点を分かりやすく表記した（資料1参照）。

#### 【体温シートの活用】

服用開始後数日間は、体温シートに体温を記入することを推奨した。

#### 【薬剤の回収】

万一、ST合剤のアレルギー症状が出現した際は再開による事故予防のため、①診療録にST合剤アレルギー歴があることを明記する、②薬剤を回収する、ことになった。

### 考察

抗HIV療法は、「服薬アドヒアランス」と同時に、「長期毒性の懸念」により、開始が慎重に検討されていくべきである。特に初診まもなくCD4陽性リンパ球数の減少が見られるケースなどでは、検査データを優先しすぎて慌てて治療開始に踏み切らず、慎重な医学的管理のもと、カリニ肺炎予防や非定型抗酸菌症予防を優先し、開始までが短期間であっても繰り返す話し合いの機会に服薬アドヒアランスや副作用対処法の確認する必要がある。薬剤の副作用出現をすべて回避することは不可能であるが、症状の早期発見や憎悪予防の目的で適切な情報提供内容は、適宜改訂される必要がある。

## 2. 治療困難（開始/継続）症例の服薬支援に関する研究

### (1) 修正 DOT (Modified Directly Observed Therapy)

結核と HIV 感染症とは、伝播方法や治療経過は異なるものの、治療方法の問題点に関していくつかの類似点がある。「薬剤耐性」、「副作用」、「自覚症状が無い／乏しい時期での治療モチベーション維持の困難さ」などが挙げられる。結核は、抗結核薬が適切な期間、継続できれば治癒が望める疾患である。治療期間は通常6ヶ月から1年であるが、上記の理由などから一部患者の中で治療完遂が困難で、最悪死に至ることや薬剤耐性等が再び深刻な社会問題となっている。全結核患者を対象にしているわけではないが、治療完遂を目指す目的で、直接監視下化学療法（DOT: Directly Observed Therapy）が試みられており、世界中で高い評価を得ている。HIV 感染症の治療と比較すると、まず第一に治療期間・内服回数が異なること、人件費の問題などもあり、実行には議論があるが、進行性である HIV 感染症に対する効果的な服薬支援方法として、平日は内服確認を他者が実施し、週末は自己管理を行うなど修正 DOT (Modified Directly Observed Therapy) が、刑務所等で行われ評価を得ている。

#### 研究目的

抗 HIV 療法が臨床的に必要で、患者本人が治療を希望しているが、自己管理だけでは服薬継続が困難なケースに対し、修正 DOT を実施したので経過を報告する。

#### 研究方法

2000年11月から2003年10月の間に国立国際医療センターで修正 DOT を実施した11名について、診療録及び支援者からの聞き取り調査を行った。

#### 研究結果

##### 【患者背景】

対象者11名は、男性10名、平均年齢38.5±9.4歳、性行為による感染者9名、AIDS発症者11名、平均CD4陽性リンパ球数=86.5(3-254)/μL、平均HIV-RNA量=3.5(1.0-5.0)log、サルベージ療法5名、無職11名、独居4名、生活保護受給者4名だった。元ホームレス2名を含む3名が更正施設に滞在していた。

##### 【修正 DOT 開始時データ】

抗 HIV 療法と同時に日和見感染症治療として、カリニ肺炎予防9名、結核1名、サイトメガロウイルス網膜炎1名、進行性多巣性白質脳症1名が実施、HIV 脳症による記憶力低下が2名、水頭症1名だった。受療行動に関して6名が、過去に服薬自己中断歴があり、5名が定められた受診日に受診できず不定期受診（うち1名は抗 HIV 療法開始後受診間隔が1年以上経過）だった。

##### 【服薬条件と支援チーム体制】

服薬条件は、1日内服回数が1回2名、2回7名、3回2名で、1日内服錠数が0-9錠4名、10-14錠3名、15錠以上4名だった。支援チーム体制は、医療機関外来看護師以外に、家族、地区担当保健師、福祉事務所のケースワーカーや更正施設相談員などで構成されており、4週間あたりの支援回数は1回から28回であった。服薬確認方法には「服薬確認シート」への記入と、ケースによっては空薬袋を持参し、残薬確認を行った。

表 1. DOT (Directly Observed Therapy) 結核と HIV 感染症の比較

	結核	HIV感染症
服薬期間	6ヶ月～1年	一生涯
服薬回数(/日)	1回	1～3回
費用	結核予防法で無料	所得制限による自己負担有り
支援体制	保健所	(保健所)
経済的効果	◎	?
プログラム	{DOTS} Directly Observed Therapy Short-course	{修正DOT} Modified Directly Observed Therapy

表2. 修正DOT 開始時データ

ケース	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
ACC初診	99/1	99/9	98/10	01/8	96/10	01/8	98/11	98/11	97/11	98/3	01/8
ART開始	99/8	99/2	98/12	01/6	94/9	01/10	99/1	93/1	98/1	97/12	98/10
DOT開始	00/2	00/9	01/1	01/8	01/9	01/11	02/2	02/5	02/8	02/9	03/1
OI(予防)治療	●	●	●	●	●		●	●	●		●
治療変更回数	2	4	1	-	9	-	4	6	2	5	3
合併症	CMV-r		HIV脳症			PML			結核 HIV脳症		結核
併存疾患		水頭症			血友病			血友病			
受診中断歴 <sup>1)</sup>									●		
服薬中断歴	●		●		●		●		●	●	
他者未告白	●										
無職	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
独居 (施設)			● (施設)			● (施設)			●	●	

受診中断歴<sup>1)</sup> : 最終受診から1年経過した場合

表3. 服薬条件と支援チーム体制

ケース	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
服薬条件(1日あたりの回数・錠数)											
回数	2	3	1	2	2	2	2	3	2	1	2
錠数	14	18	18	7	13	7	10	9	16	16	9
支援チーム体制(4Wあたりの日数)											
家族		28	8(土日)		28			28			28
外来看護師 (病院)	8	1	12	4	2	4	4	1	20	20	4
保健師 (保健所)	4		8	4			28				4
ケースワーカー (福祉事務所)	4										
相談員 (更正施設)				28			28				

【評価】

修正DOTの評価として、11例中8例のHIV-RNA量が検出限界以下となり、うち2例は服薬アドヒアランス良好と判断され、患者と医療者との話し合いの結果、修正DOTを終了し、自己管理のみで服薬治療が継続出来ていた。一方、ケース3に関して、一時期治療効果は見られたが、「治療の目標が見えない、仕事などのやり甲斐が見つからない」などを理由に本人から治療中止の希望があった後、受診が途絶えがちとなり、家族、保健師等を交えて繰り返す話し合いの結果、一旦抗HIV療法を中止することになった。ケース10も治

療効果が見られたが、生活が不規則で受診が途絶えがちとなり家族を含め話し合いの結果、修正DOTの中止に至った。

考察

自己管理だけでは服薬継続が困難な症例に対して修正DOTは有効な服薬支援と考えられた。結核治療におけるDOTは一部地域で事業化しており、システムが作られているがHIV感染者に関する同様のサービスは確立していない。現時点では支援者側の負担も大きく、経済的評価を含め実施に関する検討が必要と考えられた。

結論

薬剤耐性ウイルス問題が深刻な状況の中で、服薬継続が困難な症例への修正 DOT は、有効な服薬支援法のひとつと考えられたが、実用には行政

機関も含めさらなる検討が必要である。最終的に修正 DOT が適応と考えられるアセスメント項目をまとめた。

表 4. 修正 DOT の評価

ケース	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
DOT開始	00/2	00/8	01/1	01/8	01/9	01/11	02/2	02/5	02/8	02/9	03/1
開始時 CD4	97	33	27	96	37	217	13	115	22	235	3
VL(log)	5	4	5	2	5	2	4	4	5	5	4
最新data	03/10	03/9	03/10	03/10	03/10	03/9	03/10	03/9	03/10	03/10	03/10
CD4	354	202	184	227	216	453	190	224	268	250	60
VL(log)	UD	UD	4	UD	UD	UD	UD	UD	UD	4	3
終了時 評価	◎		●	◎						●	

UD: 検出限界以下、◎: 成功、●: 失敗

表 5. 修正 DOT 開始 アセスメント項目

対象者の抽出: 外来・入院カンファレンス、カルテミーティング

■抗HIV療法が臨床的に必要で、本人が治療を希望し、自己管理が困難かつ、下記項目のいずれかに該当すること

- 抗HIV療法を選択薬が限られている
- 合併症(日和見感染症)又は、併存疾患(生活習慣病・精神疾患等)がある
- 社会的に孤立(独居、無職などで、闘病意欲に影響がある等)してる
- 受診中断歴がある
- 服薬自己中断歴がある

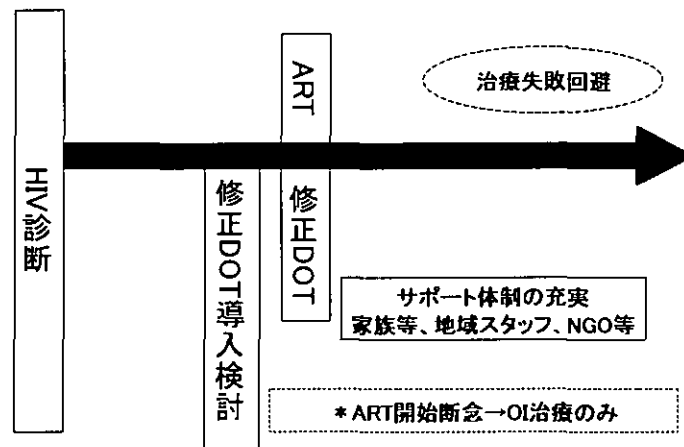


図 4. 治療開始・継続困難症例の服薬支援

## (2) 1日1回の処方

抗 HIV 療法の成功には、服薬アドヒアランスが影響するが、副作用や複雑な服用方法、高額な薬剤費、患者-医療者関係、通院アクセスなどの問題が山積である。近年、工夫できる点として、1回の内服錠数や1日の内服回数などを減らすことが服薬アドヒアランスに良い効果を与えたとの研究報告が相次ぎ、注目されている。これは結核治療の変遷に類似しており、簡便な治療法は患者の負担を心身共に軽減することが予測され、服薬アドヒアランス改善が期待される。2004年2月現在、1日1回服用の抗 HIV 薬は、核酸系逆転写酵素阻害剤 ddI:ジダノシン(1回2カプセル、空腹時)、3TC:ラミブジン(1回1錠)、非核酸系逆転写酵素阻害剤 EFV:エファビレンツ(1回3カプセル、就寝時)、プロテアーゼ阻害剤 ATV:アタザナビル(1回2カプセル、食中/食後)がある。

### 研究目的

核酸系逆転写酵素阻害剤 Tenofovir(TDF)は1日1回1錠(食後、室温管理)で、服薬の負担が比較的少ないと考えられるため、服薬アドヒアランスの維持に対する有効性が期待される抗 HIV 薬である。我が国では承認されていないが、核酸系逆転写酵素阻害剤 Tenofovir (TDF) を使用した国立国際医療センターにおける使用状況調査から、承認後、使用される場合の服薬支援について検討する。

### 研究方法

2002年1月から2003年1月までに核酸系逆転写酵素阻害剤 Tenofovir (TDF) を処方された HIV/AIDS 患者の2003年10月までの治療経過 TDF 処方時の病期、開始時の CD4 陽性リンパ球

数、HIV-RNA 量、TDF を組み合わせたことによる内服条件(1日内服回数・1回錠数) TDF 使用理由、TDF 開始までの服薬支援内容等に関して診療録調査を行った。

### 研究結果

#### 【患者背景】

対象者は、35名で男性30名、平均年齢43.1歳、血液製剤による感染13名、AIDS発症者19名、同時にカリニ肺炎予防治療を実施していた者20名、1997年以降に抗 HIV 療法を開始した者18名、他施設から服薬相談目的で受診した者が9名であった。

#### 【TDF 使用理由】

HCV 治療に対するインターフェロン/リバビリン使用予定でミトコンドリア障害等副作用回避目的が3名、乳酸アシドーシスなど前処方薬剤の副作用出現14名、薬剤耐性出現によるサルベージ療法として18名で、初回治療はいなかった。

#### 【TDF 使用前後の1日内服回数と錠数】

TDF は1日1回ではあるが、他の抗 HIV 薬との組み合わせのため、全例2回以上の服用となっていた。TDF 使用前後の1日内服回数は、平均2.2回から2.1回で大きな変化は見られなかったが、使用前後の1日平均内服錠数は、12.0個から9.2個に減少が見られた。

#### 【TDF 継続の有無と服薬支援】

対象者35名中、2名が鼓腸、肝機能障害でTDFが中止となった。継続した33例中意識障害1名を除いた32名に対し、TDF 開始前に患者本人に説明を実施し、服薬支援体制の強化としてさらに家族に11名、地区担当保健師1名に説明を行った。またサルベージ療法のうちの6名は、同居家族等の支援を受けて、修正 DOT を行った。

表 6. 1 日内服回数と 1 回内服錠数

回数	核酸系 逆転写酵素阻害剤	非核酸系 逆転写酵素阻害剤	プロテアーゼ 阻害剤
1	ddI-EC② 3TC① TDF①	EFV③	ATV②
2	AZT②-③ COM① d4T② ABC①	NVP①	IDV④ NFV⑤ RTV②-⑥ APV⑧ LPV③-④
3	ddC②	DLV②	SQV③ SQV-sg⑥ (IDV④) (NFV③)





- 辺恵、池谷季里子、高橋秀人、加納克己：「異性間性交渉で感染した日本人 HIV 感染者の感染判明の経緯と判明前の感染兆候について」、第 62 回日本公衆衛生学会総会、京都、2003 年 10 月
- 4) 池田和子、石坂美千代、徳永紀子、大金美和、伊藤将子、武田謙治、福山由美、山田由紀、齋藤京子、渡辺恵：「治療継続が困難な HIV/AIDS 患者に対する服薬支援」、第 58 回国立病院療養所総合医学会、北海道、平成 15 年 11 月
  - 5) 福山由美、山田由紀、武田謙治、中野恵美子、伊藤将子、大金美和、池田和子、渡辺恵、岡慎一、木村哲、「結核合併 HIV/AIDS 患者の療養継続支援の検討」：第 17 回日本エイズ学会学術集会・総会、兵庫、平成 15 年 11 月
  - 6) 山田由紀、伊藤ひとみ、池田和子、大金美和、伊藤将子、武田謙治、福山由美、渡辺恵、岡慎一、木村哲：「HIV/AIDS 患者の長期入院理由の分析と退院調整の課題」、第 17 回日本エイズ学会学術集会・総会、兵庫、平成 15 年 11 月
  - 7) 伊藤ひとみ、池田和子、山田由紀、小野瀬友子、岡慎一、木村哲：「当センターにおける HIV/AIDS 患者数の変遷」、第 17 回日本エイズ学会学術集会・総会、兵庫、平成 15 年 11 月
  - 8) 湯永博之、菊池嘉、立川夏夫、照屋勝治、源河いくみ、本田美和子、矢崎博久、田沼順子、吉田邦仁子、上田晃弘、鈴木康弘、池田和子、土屋亮人、岡慎一、木村哲：「核酸系逆転写酵素阻害剤 Tenofovir の臨床効果」、第 17 回日本エイズ学会学術集会・総会、兵庫、11 月、2003.
  - 9) 中野恵美子、山田由紀、福山由美、武田謙治、伊藤将子、大金美和、池田和子、渡辺恵、田上正、岡慎一、木村哲、「HIV/AIDS 患者への歯科受診支援における歯科医療機関の対応」、第 17 回日本エイズ学会学術集会・総会、兵庫、11 月、2003.
  - 10) 池田和子、大金美和、渡辺恵、伊藤将子、武田謙治、福山由美、山田由紀、湯永博之、岡慎一、木村哲、「核酸系逆転写酵素阻害剤 Tenofovir(TDF)の使用状況から見た服薬支援の検討」、第 17 回日本エイズ学会学術集会・総会、兵庫、平成 15 年 11 月
  - 11) 大金美和、山田由紀、福山由美、武田謙治、池田和子、渡辺恵：「HIV/AIDS 患者のアドヒアランス形成支援過程の標準化に関する研究」、第 23 回日本看護科学学会学術集会、三重、2003 年 12 月
  - 12) 池田和子、大金美和、渡辺恵、川村佐和子：「HIV/AIDS 患者の受療行動に関する基礎調査」、第 11 回東京保健科学学会学術集会、東京、平成 16 年 2 月
- ### 講演会
- 1) 「HIV/AIDS ケアの実際 ACC コーディネーターナースの取り組み」：新潟大学医歯学総合病院院内看護勉強会、2003 年 10 月
  - 2) 「最新の HIV/AIDS ケア」：国立病院大阪医療センター、2003 年 10 月
  - 3) 「HIV/AIDS ケア 基礎編」：セコメディック病院院内講習会、2003 年 11 月 14 日
  - 4) 第 17 回日本エイズ学会シンポジウム「治療困難症例に対する抗 HIV 療法導入のストラテジー」、兵庫、2003 年 11 月 28 日
  - 5) 「HIV/AIDS ケアの実際 ACC コーディネーターナースの取り組み」：国立名古屋病院エイズカンファレンス、2003 年 12 月
  - 6) 「北海道 HIV/HCV 重複感染に関する医療懇談・情報交換会」：北海道難病連/はばたき福祉事業団、2004 年 1 月
  - 7) 「感染症シリーズ 1. 地域における HIV/AIDS 患者の支援」：台東区保健所、2004 年 2 月
  - 8) 「ケースカンファレンス」：慶応義塾大学病院、2004 年 2 月
  - 9) 「東北 HIV/HCV 重複感染医療懇談会」：はばたき福祉事業団東北支部、2004 年 3 月
  - 10) 第 5 回 HIV/AIDS 患者における在宅療養支援研修会、東京、2003 年 12 月
- ### 会議
- 1) 第 18 回 ACC/ブロック拠点病院看護実務担当者/管理者連絡会議、東京、2003 年 6 月
  - 2) 第 19 回 ACC/ブロック拠点病院看護実務担当者連絡会議、福岡、平成 200310 月
  - 3) 第 20 回 ACC/ブロック拠点病院看護実務担当者連絡会議、東京、平成 2004 年 1 月
- ### 参考文献
- 1) 沼田久美子他：新宿区の結核患者における治療中断の関連要因と Directly Observed Therapy の意義、日本公衛誌、第 49 巻第 1 号、2002 年 1 月
  - 2) 木村哲監訳：成人および青少年 HIV-1 感染者における抗レトロウイルス薬の使用に関するガイドライン：2003 年 7 月 14 日版、三菱ウェルファーマ株式会社、2003 年 11 月
  - 3) 河口てる子：糖尿病患者の QOL と看護、医学書院、2001 年
  - 4) 石原美和：エイズ・クオリティケアガイド、日本看護協会出版会、2001 年
  - 5) Once-Daily NRTIs: AIDS CLINICAL CARE,

Nov, 2002, Vol.14, No.11

- 6) The dawning of the once-a-day era: Infectious Diseases, 2002, Vol.15, No.1.
- 7) CherlyA: Doubts about DOT: antiretroviral therapy for resource-poor countries, AIDS 2003, Vol.17, No.9

**<資料1> カリニ肺炎発症予防のための服薬**

CD4陽性リンパ球数が200/μLを下回るとカリニ肺炎を発症しやすくなるため、発症を予防するための服薬をはじめます。この薬は、さらにトキソプラズマ脳症・下痢（イソスポラ症）も予防できます。

商品名 : バクタ錠 (ST合剤)  
 服用時間 : 毎日決まった時間 (食事関係なし) に飲んでください。  
 服薬方法 :  1日1回 1回1錠 (白い錠剤)  
 主な副作用 : 発疹 発熱 食欲不振 吐き気 下痢 腹痛 白血球減少 舌炎 口内炎等

副作用症状が見られたら、病院に連絡して下さい。  
 平日 .....8:30～17:00 03-3202-7181 (病院代表)  
 夜間・休日.....03-5273-6846(専門病棟直通)

●一度、発疹などのアレルギー症状がみられた後に、再度お薬を飲むと症状がひどくなることがありますので、自分の判断で、「中止」または「再開」は絶対にしないで下さい。

**●アレルギー症状がみられた場合の治療方法**

1. バクタ錠脱感作療法：バクタ錠を粉末にして、5日間～1週間かけて少量ずつ、内服することでアレルギー反応の出現を予防します (入院で行います)。
2. ベナンボックスに変更し、1)もしくは2)のように使用し外来通院で行います。  
 1)吸入療法：2～3週間に1度       2)点滴療法：月に1度

ベナンボックス主な副作用

吐き気、腎機能異常 低血糖 肝機能異常 高カリウム血症 白血球減少 低血圧など  
 (口周囲のしびれ、発疹、発熱など)

3. 米国ガイドラインでは、レクチゾールの内服治療があります (本邦保険適応外)。

2004/1 国立国際医療センター薬剤部/ACC

