

表5.SDS総得点と社会的状況、病期

	STAI状態不安得点 (mean ±SD)	p値
仕事の有無	あり39.2±8.6 なし44.3±11.5	*
職場にHIV感染のことを知っ てもらっていることの有無	はい39.4±8.9 いいえ39.4±8.4	ns
定期的に受診することへの職 場の理解の有無	あり38.5±8.3 なし41.4±8.9	ns
同居家族の有無	あり39.7±9.7 なし41.1±9.2	ns
法的配偶者の有無	あり36.6±8.2 なし41.0±9.6	*
同居中の性的パートナーの 有無	あり38.1±8.2 なし40.8±9.7	ns
医療関係者以外にHIV感染 のことを知っている人の有無	あり40.1±9.7 なし41.8±8.5	ns
医療関係者以外にHIV感染を 気軽に相談できる人の有無	あり39.2±9.6 なし41.4±9.3	ns
大学卒業の有無	はい39.5±8.9 いいえ40.4±9.9	ns
本人の感じる社会的困窮の 有無	あり44.5±9.9 なし38.1±8.5	***
薬物療法実施の有無	あり40.8±9.6 なし39.6±9.2	ns
過去(1ヶ月以上前)の急薬 歴の有無	あり40.7±9.4 なし41.1±9.8	ns
現在(最近1ヶ月)の急薬歴 の有無	あり37.3±9.6 なし41.5±9.7	ns
アルコール多飲傾向(一日飲 酒量×摂取期間=30以上)	あり36.0±9.2 なし40.1±9.7	*
アルコール以外の物質依存 歴の有無	あり41.3±9.7 なし40.0±9.4	ns
病期		
急性感染期	39.8±9.2	
無症候期	40.1±9.4	ns
AIDS期	41.7±10.1	

\*: p<0.05 \*\*\*: p<0.001

表6.使用薬の不安(STAI得点)、抑うつ  
(SDS得点)に対する影響

・LPV/RTVを使用してる群は使用していない  
群に比べSDS得点が低い(p<0.05)

他は各薬の使用の有無による評価スケール  
の得点に差は無かった。

表7.HIV感染者の認知障害の程度  
(JHDS得点)と病態を表すスコア  
との相関

	p	有意確率 (両側)
感染年数	0.137	0.344
告知後年数	-0.160	0.038
直近のCD4数	0.001	0.992
未服用感染者の直近CD4数	0.030	0.801
過去最低のCD4数	0.208	0.007
未服用感染者の直近のHIV RNA量	0.097	0.427

表8.HIV感染者の認知障害の程度  
(JHDS得点)と心理検査社会背景  
との相関

	p	有意確率 (両側)
STAI合計得点	-0.112	0.140
STAI状態不安得点	0.084	0.268
STAI特性不安得点	0.115	0.129
SDS合計点	0.206	0.006
薬物療法に対する知識数	0.233	0.019
過去薬を飲まなかった割合	0.031	0.901
この1ヶ月薬を飲まなかった割合	0.049	0.879
一日飲酒量×飲酒年数	-0.478	0.004

表9. JHDSスコアと病期との関係

		JHDS得点 (mean ±SD)	p値
病期	急性感染期	13.8±1.6	]ns] ]**
	無症候期	13.7±2.4	
	AIDS期	11.5±2.9	

\*\* : p<0.05 \*\*\* : p<0.001

表10. 過去(1ヶ月以上前)の怠薬の有無と社会的背景

	過去(1ヶ月以上前)の怠薬		χ <sup>2</sup> 値
	なし	あり	
仕事の有無	なし	21 3	1.53
	あり	59 19	
職場にHIV感染のことを知っ てもらっていることの有無	なし	48 10	8.37**
	あり	10 10	
定期的に受診することへの職 場の理解の有無	なし	16 6	0.87
	あり	38 12	
同居家族の有無	なし	41 12	0.48
	あり	38 10	
法的配偶者の有無	なし	63 21	2.75
	あり	15 1	
同居中の性的パートナーの 有無	異性	7 1	1.31
	同性	9 1	
	なし	63 19	
医療関係者以外にHIV感染 のことを知っている人の有無	なし	11 3	0.00
	あり	69 19	
医療関係者以外にHIV感染を 気軽に相談できる人の有無	なし	45 9	1.95
	あり	33 13	
大学卒業の有無	なし	48 15	0.49
	あり	32 7	
本人の感じる社会的困窮の 有無	なし	54 12	1.87
	あり	23 10	
死んでしまいたい気分	ない	43 11	6.33
	時に	31 5	
	しばしば	5 3	
	常に	0 1	
実際死のうと試みたことが	なし	70 16	3.43
	あり	9 6	
アルコール多飲傾向(一日飲 酒量×摂取期間=30以上)	なし	74 2	0.24
	あり	6 1	
アルコール以外の物質依存 歴の有無	なし	21 3	1.76
	あり	59 19	
過去の精神科受診歴	なし	70 12	7.26*
	あり	9 7	
現在の精神科受診	なし	76 18	0.37
	あり	2 1	
副作用の有無	なし	71 19	0.10
	あり	9 3	

\* : 有意確立<0.05 \*\* 有意確立<0.01

表11. 現在(1ヶ月以内)の怠薬の有無と社会的背景

	過去(1ヶ月以上前)の怠薬		χ <sup>2</sup> 値
	なし	あり	
仕事の有無	なし	23 1	2.42
	あり	65 13	
職場にHIV感染のことを知っ てもらっていることの有無	なし	51 7	3.44
	あり	14 6	
定期的に受診することへの職 場の理解の有無	なし	18 4	0.00
	あり	42 9	
同居家族の有無	なし	45 8	0.14
	あり	42 6	
法的配偶者の有無	なし	70 13	1.12
	あり	16 1	
同居中の性的パートナーの 有無	異性	7 1	0.18
	同性	9 1	
	なし	70 12	
医療関係者以外にHIV感染 のことを知っている人の有無	なし	12 2	0.00
	あり	76 12	
医療関係者以外にHIV感染を 気軽に相談できる人の有無	なし	46 8	0.07
	あり	40 6	
大学卒業の有無	なし	54 9	0.04
	あり	34 5	
本人の感じる社会的困窮の 有無	なし	57 9	0.04
	あり	28 5	
死んでしまいたい気分	ない	46 8	9.21
	時に	33 3	
	しばしば	8 0	
	常に	0 1	
実際死のうと試みたことが	なし	73 13	0.76
	あり	14 1	
アルコール多飲傾向(一日飲 酒量×摂取期間=30以上)	なし	82 12	0.93
	あり	6 2	
アルコール以外の物質依存 歴の有無	なし	77 11	1.37
	あり	9 3	
過去の精神科受診歴	なし	72 11	0.33
	あり	13 3	
現在の精神科受診	なし	81 14	0.52
	あり	3 0	
副作用の有無	なし	78 11	1.1
	あり	10 3	

いずれも有意確立>0.05

表12.各種パラメータ間の相関係数1

	JHDS合計	感染年数	告知後年数
JHDS合計			
感染年数			#
告知後年数		#	
直近のCD4数			0.361***
未服薬者の直近CD4			
過去最低のCD4数	** 0.208	* -0.35	
未服薬者の直近HIV RNA量			
状態不安			
特性不安			
STAI合計点			
SDS合計	** -0.206		
知識数	* 0.233		
過去の飲まなかった割合		* -0.853	
この1ヶ月間の飲まなかった割合			
一日飲酒×年数	*** -0.478		

#: 相関を求める意味のないもの  
\*\*\*: p<0.001 \*\*: p<0.01 \*: p<0.05

表13.各種パラメータ間の相関係数2

	直近のCD4数	未服薬者の直近CD4	過去最低のCD4数	HIV未服薬者の直近RNA量
JHDS合計			0.208***	
感染年数			* -0.35	
告知後年数	** 0.361			
直近のCD4数		#	#	
未服薬者の直近CD4	#		#	
過去最低のCD4数	#	#		
未服薬者の直近HIV RNA量				
状態不安				
特性不安				
STAI合計点				
SDS合計				
知識数				
過去の飲まなかった割合	*** -0.629			
この1ヶ月間の飲まなかった割合				
一日飲酒×年数			* -0.342	

#: 相関を求める意味のないもの  
\*\*\*: p<0.001 \*\*: p<0.01 \*: p<0.05

表14.各種パラメータ間の相関係数3

	状態不安	特性不安	STAI合計点	SDS合計点
JHDS合計				** -0.206
感染年数				
告知後年数				
直近のCD4数				
未服薬者の直近CD4				
過去最低のCD4数				
未服薬者の直近HIV RNA量				
状態不安		#	#	*** 0.599
特性不安	#		#	*** 0.811
STAI合計点	#	#		*** 0.791
SDS合計	*** 0.599	*** 0.811	*** 0.791	
知識数				
過去の飲まなかった割合				
この1ヶ月間の飲まなかった割合				
一日飲酒×年数				

#: 相関を求める意味のないもの\*\*\*: p<0.001 \*\*: p<0.01

表15.各種パラメータ間の相関係数4

	知識数	過去の飲まなかった割合	この1ヶ月間飲まなかった割合	一日飲酒×年数
JHDS合計	0.233*			** -0.407
感染年数		* -0.853		
告知後年数				
直近のCD4数		** -0.629		
未服薬者の直近CD4				* -0.342
過去最低のCD4数				
未服薬者の直近HIV RNA量				
状態不安				
特性不安				
STAI合計点				
SDS合計				
知識数				
過去の飲まなかった割合			*** 0.979	
この1ヶ月間の飲まなかった割合		*** 0.979		
一日飲酒×年数				

#: 相関を求める意味のないもの  
 \*\*\*:  $p < 0.001$  \*\*:  $p < 0.01$  \*:  $p < 0.05$

## 健康被害情報

該当なし

## 研究発表

なし。

## 知的財産権の出願・登録状況

該当なし。

## 5

## 抗HIV療法の実施状況と副作用調査に関する研究

分担研究者：栞原 健（独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター 薬剤科）  
 研究協力者：大金 美和（国立国際医療センター エイズ治療研究開発センター）  
 奥村 直哉（独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター 薬剤科）  
 小山田純治（独立行政法人国立病院機構 九州医療センター 薬剤科）  
 小島 賢一（荻窪病院 血液科）  
 小住 好子（独立行政法人国立病院機構 仙台医療センター 薬剤科）  
 佐野 俊彦（都立駒込病院 薬剤科）  
 高橋 隆一（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）  
 寺門 浩之（国立国際医療センター 薬剤科）  
 日笠 聡（兵庫医科大学 総合内科）  
 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）

## 研究要旨

- ① 全国のエイズ拠点病院に対し、2年にわたってアンケート調査を実施。2004年5月と2005年5月に拠点病院を受診し投薬が行われた抗HIV薬の組み合わせと、抗HIV薬の採用・在庫状況、並びに院外処方箋の発行状況について調査を行った。アンケート用紙の配布は370施設。2年目は患者数の増加によると思われる在庫金額の上昇が見られたことから、病院経営に及ぼす影響の増大が示唆されたが、院外処方箋発行の進展は見られなかった。抗HIV薬の組み合わせ調査では、2004年に登場した1日1回タイプの新薬が、2005年の調査では患者数の多い施設を中心に処方されていた。今後、抗HIV薬が増加することで、組み合わせも増加するものと思われる。また、増加の一途をたどる薬剤費を考えると、分業促進等何らかの経営対策をとらなければ、良心的な医療を提供している拠点病院のインセンティブが、失われる可能性は否定できない。
- ② 研究班のホームページを立ち上げ、抗HIV薬関連情報を提供した。提供した薬剤情報は、抗HIV薬の添付文書情報、抗HIV薬を分かりやすく解説した患者向け情報提供カード、抗HIV薬服用に関するQ&A、海外で患者向けに提供されているPatient Informationの日本語翻訳版、抗HIV薬の添付文書情報である。抗HIV薬の添付文書情報は、添付文書の情報をそのまま掲載するのではなく、添付文書の読み方の解説と重大な副作用の解説、副作用の症状とその類似語・定義の解説を加え、添付文書情報をより分かりやすく提供した。さらに、副作用の検索システムを追加し機能の充実を図った。今後、益々増加する患者に対し、限られた人員の中で、これまで拠点病院で行われてきたような、きめ細かい服薬支援が行われるとは限らない。患者が良好なアドヒアランスを保てば、治療失敗によって発生する余分なコストを発生させることもない。抗HIV薬情報を分かりやすく解説し提供することは、服薬に欠かせない患者の自己決定や自己責任を支持するのみならず、国民医療費の抑制にもつながるものと思われた。
- ③ 服薬を開始した患者を対象に、治療開始から1ヶ月間に発生した副作用を、患者自身が毎日入力することによって、発生する軽微な副作用を含めた副作用情報と発現日を収集し、副作用の発現状況とその傾向を調査することで、より詳細な副作用発現情報の把握と服薬する患者へのフィードバックを目的とした調査を行った。
- ④ 抗HIV薬を服用している患者に対しアンケート調査用紙を配布し、現在の服薬内容、患者自身が自覚している副作用、服薬に伴う患者の意識等について調査を行った。

## 研究目的

本研究は、国内で実施されている抗 HIV 療法の組み合わせと薬剤供給の現状を調査し、患者の副作用発現状況を調査することで、患者に必要なかつ確かな薬剤情報提供を、より効果的な方法で提供し服薬支援を行うことを目的とする。

## 研究方法

- ① 全国のエイズ拠点病院に対しアンケート調査用紙を郵送。2004 年と 2005 年 5 月に受診し投薬が行われた抗 HIV 薬の組み合わせと、採用・在庫状況、並びに院外処方箋の発行状況について調査を行った。
- ② 研究班が開設したホームページに掲載する薬剤情報は、海外情報を含めて収集・検討を行った。抗 HIV 薬に比較的多く記載されている重大な副作用とその他の副作用用語を抽出した。重大な副作用では副作用の早期発見を目的として、副作用名・同義語・定義・自覚症状・他覚症状・検査所見について検討を行った。その他の副作用用語については、その類似語と定義を検討した。また、ホームページに掲載した添付文書情報から副作用用語を抽出する方法について検討した。
- ③ 服薬を開始した患者を対象に、説明文書を用い研究方法等について説明を行う。同意を得た患者に対し、個人情報と一切関連づけられないよう配慮された ID・パスワードを発行する。患者は服薬開始後、発現した副作用を入力。入力された結果は必要に応じ、集計された形で見る事が出来る。これら入力されたデータを基に集計・解析を行う。
- ④ 抗 HIV 薬を服薬する患者を対象に、説明文書を用い研究方法等について説明を行う。同意を得た患者に対し、アンケート調査用紙を配布し、返送された調査用紙の集計・解析を行う。

### (倫理面への配慮)

抗 HIV 薬の組み合わせ調査では、患者基礎情報を一切排除し、抗 HIV 薬の組み合わせのみを調査対象とした。すべての研究結果において、

個人・施設が特定できるような情報は省いた。患者に対し直接調査を行う研究に関しては、調査を行った各施設において倫理委員会等の審査を受け、承認された施設において調査を行った。

## 研究結果

- ① 2004 年の調査では、アンケート用紙の配布は 370 施設、回収は 233 施設で回収率は 63.0%であった。各施設における抗 HIV 薬の薬剤部での採用率を薬剤別に比較した。採用薬剤は AZT, 3TC, NFV, IDV, EFV, d4T, カレトラの順に高かった。調査全施設の総在庫金額を計算したところ、合計は 227,726,305 円であった。これを回答のあった施設数で除すと、977,366 円。また、回答のあった患者数で在庫金額を割ると、101,800 円であった。抗 HIV 薬を院内で採用する場合の基準や問題等について調査したところ、抗 HIV 薬は優先的に採用している。使用頻度の少ない薬剤などのデッドストック、期限切れによる廃棄が問題。地方の場合、納品までに時間がかかる。使用量・対象患者が少ないため患者限定採用で対応。等の意見が主なものであった。抗 HIV 薬を含む院外処方箋発行の有無を聞いたところ、発行している施設は 15.0%。発行していない施設は 80.7%であった。

抗 HIV 薬の組み合わせを調査したところ、調査総症例数 2237 例中、組み合わせが多かった処方箋は、順に AZT, 3TC, EFV:350 例、d4T, 3TC, EFV:313 例、AZT, 3TC, NFV:229 例、d4T, 3TC, NFV:187 例、AZT, 3TC, LPV/r:139 例、d4T, 3TC, LPV/r:129 例であった。組み合わせは 199 通りであった。調査した組み合わせを薬剤別に見ると、3TC を含む処方箋が約 80%、次いで、AZT, d4T, EFV が約 40%を占めていた。

2005 年の調査では、アンケート用紙の配布は 370 施設、回答は 260 施設、回収率は 70.3%であった。2004 年に比べ TDF, LPV/r, ATV の採用が増加した。1 患者あたりの在庫リスクは 2004 年の調査では 101,800 円であったが、2005 年の調査では 94,136 円であった。調査全施設の在庫金額を集計したところ、2004 年

の調査では 227, 726, 305 円であったが、2005 年の調査では 314, 980, 225 円であった。1 施設あたりの在庫リスクを算出したところ、2004 年の調査では 977, 366 円であったが、2005 年の調査では 1, 211, 463 円であった。抗 HIV 薬を含む院外処方箋発行の有無を聞いたところ、発行している施設は 12. 3%。発行していない施設は 85. 4%であった。発行率の回答があった 25 施設の平均発行率は 48. 5%であった。院外処方箋未発行施設の意見を自由記載で調査したところ、プライバシー保護の問題が心配との回答が全回答の 80. 0%。調剤薬局の在庫の問題を指摘する回答が 26. 0%であった。抗 HIV 薬の組み合わせ調査では、調査総症例数 3346 例中、組み合わせが多かった処方方は、順に TDF, 3TC, EFV : 313 例 (9. 4%)、AZT, 3TC, EFV : 243 例 (7. 3%)、AZT, 3TC, NFV : 233 例 (7. 0%)、TDF, 3TC, ATV, RTV : 226 例 (6. 8%)、d4T, 3TC, EFV : 211 例 (6. 3%)、COM, EFV : 171 例 (5. 1%) で、組み合わせ総数は 292 通りであった。薬剤別処方頻度を比較したところ、AZT, d4T, 3TC, EFV, NFV は減少傾向に、COM, TDF, ABC, LPV/r, ATV, RTV は増加傾向を認めた。回答症例数別に各施設の組み合わせを比較したところ、回答した患者症例数 10 例未満、10~30 未満の施設では、昨年と同様の処方組み合わせ傾向が見られたが、30~50 例未満、50 例以上の回答症例数があった施設では、TDF・ATV を中心とした 1 日 1 回処方が増加していた。

- ② ホームページ上に抗 HIV 薬の薬剤情報の一覧 (図 1) を作成し、患者が必要とする情報を入手できるようにして、抗 HIV 薬を分かりやすく解説した患者向け情報提供カード (図 2)、抗 HIV 薬服用に関する Q&A (図 3)、海外で患者向けに提供されている Patient Information の日本語翻訳版 (図 4)、抗 HIV 薬の添付文書情報 (図 5) を作成した。また、抗 HIV 薬の添付文書情報は添付文書の情報をそのまま掲載するのではなく、添付文書の読み方の解説と重大な副作用の解説、副作用の類似語と定義の解説を加え、添付文書情報の

より分かりやすい提供方法を検討し実施した (図 6)。添付文書情報のページには副作用用語検索欄を設け、副作用を入力して検索を行うと、該当する抗 HIV 薬が表示されるシステムを構築した。

- ③ 平成 17 年 11 月に調査を開始したが、平成 18 年 2 月の段階では集計・解析する段階には至らなかった。
- ④ 研究協力施設におけるプロトコールの承認が遅れたため、平成 18 年 2~3 月に調査を開始。平成 18 年 2 月の段階では集計・解析する段階には至らなかった。

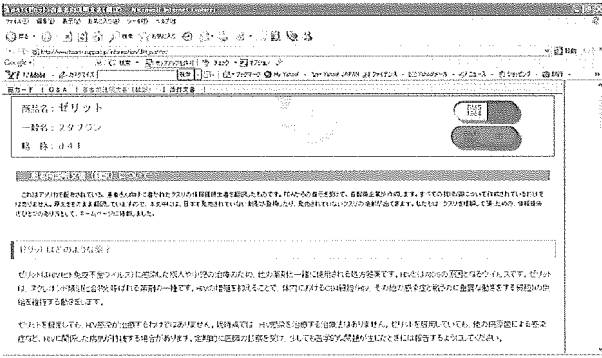
### 考察

2 年間、同じ内容で抗 HIV 薬の在庫と使用動向等について調査を行ったが、抗 HIV 薬の在庫リスクは高く、病院経営に及ぼす影響を考慮すると、薬剤の採用に影響する可能性は否定できない。今後さらに各施設における在庫金額は増加し、経営に対する負担は重くなってくることが予想された。病院経営を改善する方策の一つとして、院外処方箋の発行があげられるが、院外処方発行状況は昨年と同様の結果であり、患者のプライバシー確保の問題や調剤薬局の在庫の問題が院外処方発行の障害となっていた。患者数の少ない施設では、前年と同様の処方を行う傾向が見られたが、患者数が 30~50 例未満、50 例以上の回答症例数があった施設では、1 日 1 回処方の可能な新薬を積極的に導入している姿が伺えた。各施設では患者の QOL に配慮し、新薬の導入を積極的に行っている姿が見える。今後増加する薬剤費を考えると、分業促進等何らかの経営対策をとらなければ、良心的な医療を提供している拠点病院のインセンティブが、失われる可能性は否定できない。今後、益々増加する患者に対し、限られた人員の中で、これまで拠点病院で行われてきたような、きめ細かい服薬支援が行われるとは限らない。患者が良好なアドヒアランスを保てば、治療失敗によって発生する余分なコストを発生させることもない。抗 HIV 薬情報を分かりやすく解説し提供することは、服薬に欠かせない患者の自己決定や

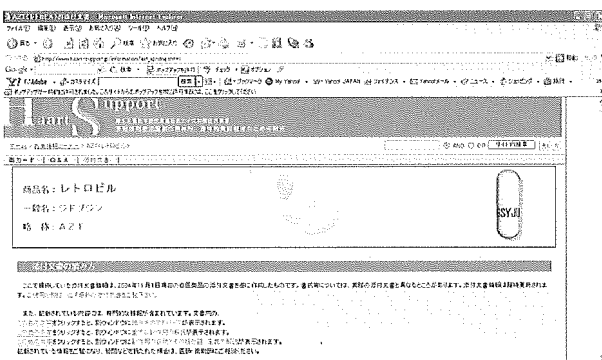




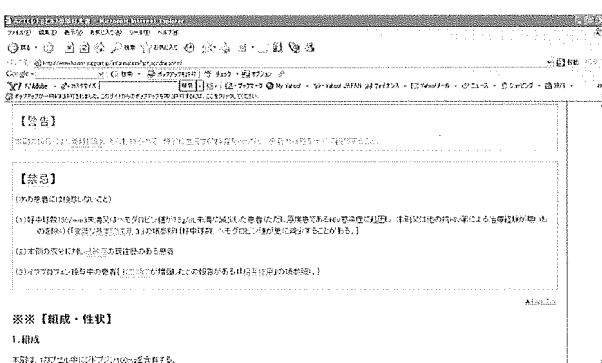
(図4)



(図5)



(図6)



## 6

## 抗HIV療法の拠点病院での実施状況の調査研究

分担研究者：上田 良弘（関西医科大学附属洛西ニュータウン病院 内科部長）

研究協力者：関西 HIV 臨床カンファレンス

関西 HIV 臨床カンファレンス・薬剤師部会

栗原 健（独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター 薬剤科）

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）

## 研究要旨

近年多剤併用による抗 HIV 感染症治療法が確立され、AIDS 発症例ひいては死亡例が激減した。また厚生労働省においても異例の迅速審査で新規の抗 HIV 薬を承認、臨床導入し、本疾患の治療レベルを世界的水準に保つ努力がはらわれている。その結果、各種薬剤の特性を理解した上でのより効果的な併用方法、血中濃度に基づく服薬量の設定、各種短期的、長期的副作用対策、耐性化の防止対策、アドヒアランスの向上など HIV 感染症治療医あるいは薬剤師が習得、習熟しなければならない情報も膨大なものになりつつある。次第に HIV 感染症治療はかなりの専門的知識と経験を必要とする医療に進化した。患者側も多少遠くでも多くの経験を積んだ病院を希望する。結果従来から診療している病院はますます患者が増え、飽和状態となり、診療していなかった病院は何時までも経験が積めない状況も続いている。

そこで今回私達は、近畿地方で 10 年以上前から組織され、活発な活動を展開している『関西 HIV 臨床カンファレンス（HIV 感染症診療の向上および HIV 感染症の研究を推進することを目的とした NGO）』とブロック拠点病院が協力して、経験の少ない拠点病院での通院患者への継続的服薬支援を可能にする服薬連携支援モデル、例えば薬剤師研修会、服薬支援のホームページの開設、メールを利用した服薬相談窓口の開設、カンファレンス薬剤師部会の HAART に十分な経験のある薬剤師の派遣、またカンファレンス例会などを利用した服薬相談会の開催など、いかなる支援形態が望ましいかを試行、検討することとした。

まず近畿地方の各拠点病院の HIV 感染症治療への薬剤部による関与、服薬指導支援に対する要望などのアンケート調査を実施した。さらにその結果を受けて医師、薬剤師の研修会を実施した。また HAART に習熟した薬剤師派遣のパイロットスタディーをも実施した。(1) アンケート調査：近畿地方で現在 HAART 処方を行っている拠点病院の約 70%が症例数 10 名以下で、約半数の病院では専任、兼任の薬剤師の配置はなく、病棟はともかく外来での服薬指導は約半数の病院で施行されていない。10 名以上の症例を持つ病院では大旨専任薬剤師を配置し、服薬指導を行っていた。外来服薬指導を行っている病院でも研修会、ホームページの設置、メールによる服薬相談などに高い要望があったことは、多くの薬剤師が自らの服薬指導がまだ不十分であると自覚していると考えられ、服薬連携支援システムの確立が急務と考えられた。派遣薬剤師のシステムは現状の医療体制の中では種々の規制が存在し即座に施行は困難であるが、それでも症例数の多い病院から一定の理解が得られたことより、この疾患において病病連携の必要性を理解しだすには一定の症例を経験する必要があると考えられた。(2) 研修会：実際に抗 HIV 薬を処方している拠点病院の医師、薬剤師を主体に研修会を行った。結果、多数の症例を診療している病院でも薬剤部の関与が希薄であったり、少数の症例を診療している病院でも服薬指導に熱心な病院があったり、本邦における HIV 診療の現場は、未だに多忙な通常業務の中での個人的努力と熱意に依存している傾向が著明であった。各拠点病院における服薬指導の充実と均質化には、多くの解決しな

ければならない問題が山積している実態が明らかとなった。(3)薬剤師派遣のパイロットスタディー：効果も十分に、順調に経過する症例でも定期的な現状と将来に対する服薬支援、セカンドオピニオンとしての服薬指導は患者から高く評価され、外来服薬指導の必要性が示唆された。問題点としては病院と派遣薬剤師との契約関係、身分保証、ボランティア活動なのか業務なのかの区分からの対価の問題、プライバシー開示の範囲と保護、病院職員の関与の範囲、派遣薬剤師の定期的な確保など多彩であった。

本研究において服薬指導における HIV 診療現場の問題点を集積、解析することができた。拠点病院の再評価はともかく、現況では何らかの服薬連携支援システムの確立は急務と考えられた。

## 研究目的

各地のエイズ診療拠点病院での診療・治療患者数は一名から数百名までと大きな差があるのが現状である。当然服薬支援に必要な薬剤師などコメディカルの配置、業務配分、専門性、習熟性にも大きな差が生じている。近畿地方には10年以上前から関西HIV臨床カンファレンスが組織され、活発な活動を展開している。今回その薬剤師部会のメンバーが中心となって、ブロック拠点病院と連携しながら診療経験の少ない拠点病院での通院患者への継続的服薬指導を可能にする服薬指導支援モデル（薬剤師研修会、服薬支援のホームページ、メールを利用した服薬相談窓口、カンファレンス薬剤師部会のHAARTに十分な経験のある薬剤師の派遣、関西HIV臨床カンファレンス例会などを利用した服薬相談会）を検討した。

## 研究方法

- 1) 近畿地方の各拠点病院のHIV感染症治療への薬剤部による関与、服薬指導支援に対する要望などのアンケート調査を実施した。
- 2) さらにその結果を受けて、少なくとも一例以上の抗HIV治療を行っている各拠点病院の医師、薬剤師を主体とする、一泊二日の研修会を実施した。参加者は医師10名、薬剤師14名、看護師2名、カウンセラー4名。初日大阪医療センター、免疫感染症科の白阪琢磨先生の「最新の抗HIV療法について」、同じく薬剤科の吉野宗宏先生の「新しい抗HIV薬の副作用について」と題した講義を受け、その後ふたつのグループに別れ、各拠点病院における服薬指導の現状と問題点をテーマに、主にKJ法を主体としたグループワークを行った。各グループのファシリテーターは大阪府立大学人間社会学部福祉学科の山中京子先生と滋賀県

派遣カウンセラーの鈴木葉子先生。協力スタッフは大阪医療センター・カウンセラー仲倉高弘氏、安尾利彦氏に担当して頂いた。

- 3) 薬剤師派遣のパイロットスタディーとして、関西 HIV 臨床カンファレンス薬剤師部会のかなりの経験を有する薬剤師を他の拠点病院に派遣、患者に服薬指導を行ってもらった。その病院はすでに数十例のHIV感染症を診療し、HAARTの経験も20例を超える病院で、同カンファレンスに参加するHIV感染症担当薬剤師（兼任）が配置されていて、積極的に服薬指導を行っている病院である。対象となった症例は2名。大阪医療センター発行の『あなたに知ってほしいこと』を使用し、HIV感染症について、HIV感染症の治療について、ウイルス増殖のサイクルと薬の作用点、治療の開始基準、治療薬の組み合わせ、主な副作用について説明を行ないアンケートを依頼した。

## 研究結果

### 1) アンケート回収結果

近畿地方のエイズ拠点病院43病院のうち、32病院の薬剤部から回答があり、回収率は74.4%であった。そのうち28病院(87.5%、拠点病院の65%)が現在抗HIV薬を処方している。

現在抗HIV薬を処方している症例は何例ですかの問いに1名が3病院(11%)、5名未満が12病院(13%)、10名未満が4病院(14%)、10名以上が9病院(32%)であった。

抗HIV薬の外来服薬指導を行っている病院は13病院(46%)であり、行っていない病院の理由は、外来服薬指導は行っていない病院が10病院(44%)、マンパワー不足が5病院(23%)、知識不足が1病院(5%)、医師から依頼がない病院が5病院(14%)、協

力する意思がないと応えた病院はなく、その他は3病院(14%)であった。抗HIV薬専任あるいは兼任の担当薬剤師は決まっていますかとの問いには決まっている病院は15病院(54%)、決まっていない理由としては「マンパワー不足」が8病院(57%)、「知識不足」はなく、「依頼がない」と回答した病院が1病院(7%)、「協力する意思がない」はなく、「その他」が5病院(36%)であった。抗HIV薬処方例数5例未満の15病院と、5例以上の13病院に層別して解析すると、5例未満の病院では外来服薬指導を行っている病院は4病院(27%)で、行っていない病院は11病院(73%)、5例以上の病院では外来服薬指導を行っている病院は9病院(69%)、行っていない病院は4病院(31%)であった。また専任あるいは兼任薬剤師が決まっている病院は5例未満の病院では4病院(27%)、決まっていない病院は11病院(73%)、5例以上の病院では決まっている病院が11病院(85%)、決まっていない病院は2病院(15%)であった。

抗HIV薬の情報はどこから入手していますか(複数回答)との問いには学会が8病院(10%)、医学雑誌が15病院(19%)、インターネットが21病院(26%)、MRからが26病院(32%)、ブロック拠点病院からは9病院(11%)、その他は2病院(2%)であった。薬剤師の服薬指導のための研修会があれば参加させますかの問いには参加させると答えた病院が24病院(89%)、服薬指導のためのホームページがあれば利用しますかとの問いにはすべての病院が利用すると回答し、服薬指導のためのメールによる相談が可能になれば利用しますかとの問いにははいと答えた病院が26病院(91%)であった。

服薬指導の薬剤師が外部から派遣されるとしたら受け入れますかとの問いにははいが7病院(27%)、いいえが19病院(73%)であった。この設問に派遣薬剤師受入希望病院とその症例数による解析を行ったところ、症例数1では1:2、5例未満では1:5、10未満では0:4、10例以上では4:5と、この疾患において病病連携の必要性を理解しだすのには一定の症例を経験する必要があるのではと考えられた。外部からの薬剤師の派遣に関して、環境整備を問うた。カルテの開示は可能か

と問うたところ、7病院(39%)が可能と回答し、服薬指導のための個室は用意できるかとの問いには17病院が可能(77%)であった。外部から服薬指導の薬剤師を受け入れるとして、手続き上必要な項目は何でしょうか(複数回答)との問いには「院長・担当医の許可」が20病院(38%)、「派遣薬剤師の所属・身分」が19病院(37%)、「行政の関与」が10病院(19%)、「その他」が3病院(6%)であった。

予約で服薬相談を受け付ける企画があれば利用したり、患者さんに薦めたりしますかとの問いにはには19病院(70%)がはいと答えた。

最後に今最も望まれるのはどれでしょう(複数回答)との問いには「研修会」17病院(34%)、「ホームページ」が15病院(31%)、「メールによる服薬相談」が15病院(31%)、「派遣薬剤師」が1病院(2%)、「服薬相談所」が1病院(2%)であった。

## 2) 研修会総括

研究結果として報告できるものではないが、最も議論が集中した問題点を列挙する。

- (1) 知識、情報の不足:抗HIV処方例数が少なく、医師からの指示もない病院の薬剤師は日常業務の多忙さもあって、日々進歩する抗HIV療法の新しい知識、情報を獲得しようとするモチベーションも低下する。
- (2) マンパワー:日々の調剤業務、病棟の服薬指導業務、院外処方の推進によるスタッフ数の制限など現在の病院薬剤部は多忙を極めている。その中でどのように抗HIV薬の外来服薬指導を定着させるか。
- (3) 医療体制・チーム医療:専任はおろか兼任でさえHIV診療に習熟した医師が少ない現状、現在の病院看護部では兼任でさえHIV診療担当看護師を配置することが困難な状況、ほとんど配置されていないカウンセラー、ケースワーカーの不備など、薬剤師ひとりでは困難なチーム医療の構築。
- (4) 実際臨床現場での問題:長期服薬患者の慣れと慢性の徒労感、新しい患者の意識の変容、次々と登場する新薬、服薬指導もまたケースバイケースの対応が要求される。
- (5) 院経営・薬剤管理:近年の医療情勢の中、薬剤部にも院外処方の推奨、在庫の管理など経営

効率の改善を要求される。

- (6) その他：行政、マスコミ報道、病院の姿勢、感染拡大予防（積極的な情報、啓蒙、性教育など）、長期療養の施設、拠点病院の見直し、病院間格差の公表（拠点病院と言っても安心して患者紹介できない）など幅広い問題点も多く提案された。

### 3) 派遣薬剤師パイロットスタディー

これもまた研究結果としてまとめられるものでない、患者の自由記載を結果とする。

症例A：薬をきちんと飲んでいきますので、薬を飲む上でお話を伺って大きく変わることは特にないと思います。しかし、病気について詳しくお話を聞けることは、気持ちの整理をする上で助けになると思いました。ただ、時間的なことでは、今の時点でお話を聞いたことが、関心を持てたと思います。

症例B：自分（自分達）にとってすごく重要なことばかりなので、その人に合った内容、話の深さを、そして時間をもってもらえると良いと思います。かいつまんだ感がするのはそういった点から生まれるのかな？そう言っても、そんな自分も理解100%というのは不可能だと思いますが、不安は少しでもない方が私たちとしてはたすかります。ありがとうございました。

## 考察

### 1) アンケート調査

近畿地方で現在 HAART 処方を行っている拠点病院の約70%が症例数10名以下で、約半数の病院では専任、兼任の薬剤師の配置はなく、病棟はともかく外来での服薬指導は約半数の病院で施行されていない。10名以上の症例を持つ病院では大旨専任薬剤師を配置し、服薬指導を行っていた。外来服薬指導を行っている病院でも研修会、ホームページの設置、メールによる服薬相談などに高い要望があったことは、多くの薬剤師が自らの服薬指導がまだ不十分であると自覚していると考えられ、服薬連携支援システムの確立が急務と考えられた。派遣薬剤師のシステムは現状の医療体制の中では種々の規制が存在し困難であるが、症例数の多い病院からは理解が得られたこと

より、この疾患において病病連携の必要性を理解しだすには一定の症例を経験する必要があると考えられた。

### 2) 研修会

各拠点病院での問題点が提示され、それはまた本邦に置けるHIV診療の問題点でもあることが明確にされた。HIV治療がきわめて専門化されたことによる知識の恒常的な獲得の困難さ、薬剤部の多忙な業務の中での抗HIV薬服薬指導業務の確立と部内での理解、いかに薬剤師が努力しても感染症専門医の不足と、固定性が極めて困難な看護師業務からチーム医療形成が困難な状況、さらに抗HIV治療が長期化する中での種々の問題点の提示（中、長期的副作用、長期にわたる服薬継続に対する患者のモチベーションの継続など、近年の患者さんのこの疾患に対する理解の変容など）現実の臨床現場での問題が、お互い顔の見える場で語り合えた。画期的な解決法のない現状で、お互いのノウハウを情報提供する中で得られた改善策も見えてきて、少しでも環境整備するためにはこのような企画を継続し発展させる必要性が共有され、認識されたと考えられる。

### 3) 薬剤師派遣のパイロットスタディー

効果も十分で、副作用もなく順調に経過する症例でも定期的な現状と将来に対する服薬支援、セカンドオピニオンとしての服薬指導は患者から高く評価され、外来服薬指導の必要性が提示された。

一方薬剤部側としては本来自らが行うべき業務に関する外部派遣に若干の違和感が感じられた。

病院側としては服薬指導の医療行為としての観点から、外部からの派遣薬剤師との契約関係、身分保証、ボランティア活動なのか業務なのかの区分からの対価の問題、プライバシー開示の範囲と保護、病院職員の関与の範囲と責任などの問題が指摘された。

また派遣薬剤師の側の指摘点としては、人材の確保にあった。関西HIV臨床カンファレンス・薬剤師部会の会員も各々勤務病院に所属し、通常業務を行っている。薬剤師派遣依頼に応じるとしても、有給休暇を当てるか、週末あるいは時間外の

対応しか不可能である。とすれば派遣を依頼した病院でも時間外業務を想定する必要が発生する。

専門薬剤師派遣はまず派遣カウンセラーシステムのような行政の関与による体制作りが必要であると考えられた。それ以前に、薬剤師派遣を考慮するためには相互の薬剤師間で交流を深める必要がある。その意味で今回の研修会の意義は深いものがあると考えられた。

## 結論

- 1) 有効で副作用の少ない、QOLを保つ治療を長期に継続するためには、服薬指導の充実が急務である。
- 2) 多くの拠点病院が10名以下の症例にHAARTを施行している状況では、専任薬剤師の配置、十分な服薬指導を行う余裕はないのが実情である。
- 3) しかし、多くの薬剤部が抗HIV薬の情報、服薬支援の技術向上さらにチーム医療の形成を求めている。
- 4) 研修会では広く交流を深められたと共にアンケートで示唆された各種問題が一層明確になった。今後は症例検討などを通して、よりよい服薬支援の研鑽を持続しようとする意思の芽生えが感じられた。何よりもこのような企画は継続性が重要と考えられた。
- 5) 一方、多くの拠点病院ではHAART専門薬剤師の派遣を受け入れる環境整備はまだ整っていない。

## 健康危険情報

該当なし

## 研究発表

該当なし

## 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

## 7

## 日和見疾患合併HIV感染症の多剤併用療法に関する研究

分担研究者：小河原光正（独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター 総合内科。平成17年5月  
まで独立行政法人国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター 呼吸器科）

研究協力者：坂谷 光則（独立行政法人国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター 内科）  
木村 剛（独立行政法人国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター 内科）

## 研究要旨

抗HIV多剤併用療法の服用を困難とするものの重要な課題として日和見感染症合併があげられる。日和見感染症合併時にはその治療と抗HIV治療の順序、薬物相互作用が特に問題となる。日和見感染症の中でも結核はわが国で罹患率が高いこと、HIVとの合併例では死亡率が高いこと、抗結核薬と抗HIV薬の相互作用、免疫再構築症候群による結核の症状増悪などのため同時に治療が困難なことが多い。HIV合併結核における抗HIV薬投与の開始時期、方法を明らかにすることにより日和見感染症合併症例での服薬困難の身体的負担軽減の目的で本研究を実施した。結核およびエイズの専門診療施設400施設に対して結核/抗酸菌症合併HIV/AIDS症例治療に関するアンケート調査を行い279施設から回答を得た。結核/非結核性抗酸菌症合併HIV/AIDS症例は、結核313例、非結核性抗酸菌症198例であった。そのうちHAART導入後に免疫再構築症候群を認めた症例は結核10.2%、非結核性抗酸菌症24.7%であった。抗結核/抗酸菌治療開始後のHAART導入時期については、同時でよいとする意見から1~6ヶ月後、結核治療終了後までと様々の意見が得られた。協力可能な回答が得られた施設に対して症例の二次アンケートを依頼し詳細調査を行っている。

## 研究目的

我が国における抗HIV抗体の検査率は低く、日和見感染症の発症によって初めてHIV感染が判明する症例が多い。従って、抗HIV薬の多剤併用療法（Highly Active Anti-retroviral Therapy; HAART）服薬開始に当たっては日和見感染症のコントロールが重要な問題となる。日和見感染症が急性であれば、通常日和見感染症の治療が優先されるが、この場合にHAARTの開始時期を決定することは難しい問題である。HAART開始後に免疫能が回復すると、日和見感染の症状が再燃あるいは新たに出現することがあり免疫再構築症候群（Immuno-reconstitution Syndrome; IRS）あるいはParadoxical reactionと呼ばれている。免疫再構築症候群はHAARTの結果CD4陽性リンパ球数が増加することによって炎症反応が増強されて一時改善したあるいは治癒したと思われた日和見感染症が増悪・再燃する現象で、日和見感染症の治療とHAART開始の間隔が短期間であると発生しやすい。しかし、日和見感染症の治療を優先して抗HIV療法が遅

くなるとその間にCD4陽性リンパ球数がさらに減少して、他の日和見感染症の合併が増加してそれらの治療や予防も必要となる。また、薬物相互作用の問題からも日和見感染症と抗HIV薬を同時に投与しにくい場合がある。日和見感染症の治療と抗HIV薬の開始を安全に十分に行う方法は確立されているとはいえない。

日和見感染症合併時における抗HIV薬服用の問題点をまとめると、多剤併用療法開始時においては、①日和見感染症に対する治療期間はHAART開始までにどの程度必要か、②未発症の日和見感染症の予防をどうするか、③他の日和見感染症予防のためにはCD4減少がどの程度までHAART開始を待てるか、があげられる。また、HAART開始後の問題点としては、免疫再構築症候群の出現時に、④どの程度ならHAARTを中止すべきか、⑤ステロイド投与で継続可能な場合はどのような場合か、⑥症状増悪がHAARTの副作用によるものか免疫再構築症候群によるものかの鑑別はどうか、⑦HAART導入に失敗した場合、いつ再チャレンジしたらよいか、などが

あげられる。

結核は我が国では工業化国としては非常に罹患率が高く、さらに平成9年には新規発生が前年より増加したため、平成11年には結核非常事態宣言が出された。その他の点でも結核は、HIV/AIDSでは結核の合併率が高いこと、合併例では死亡率が高いこと、CD4値に関わらず合併すること、CD4値が $500/\mu\text{l}$ 以下になると結核既感染者での発病が増加すること、他の日和見感染症と比べて治療期間が長く、排菌陽性であれば専門施設に入院が必要であることなど、日和見感染症の中でも特に重要な疾患である。

HIV合併結核では抗結核薬（特にリファンピシン）と抗HIV薬（特にプロテアーゼ阻害薬）の相互作用の問題、また、免疫再構築症候群をきたせば発熱、新たなリンパ節腫大、肺浸潤影の増悪、胸水増量などの症状増悪が認められ、結核治療と抗HIV療法は同時には困難な症例が多く経験される。そこで、HIV合併結核における抗HIV薬投与の開始時期、方法を明らかにすることにより日和見感染症合併症例での服薬困難の身体的負担軽減の目的で本研究を実施した。独立行政法人国立病院機構内の政策医療呼吸器結核ネットワーク（通称 K-net）は旧国立療養所群を中心とした57の施設からなり、結核性疾患診療を中心業務の一つとしており、本邦の結核入院患者の約40%を扱っている。近畿中央胸部疾患センターはこのK-netの基幹施設であることから、これらK-net参加施設およびその他のエイズ診療拠点病院での実態調査を行うこととした。

## 研究方法

K-net参加施設およびエイズ診療拠点病院に対してアンケート調査による実態調査を行った。アンケートは郵送し、回答も郵便で返送を依頼した。アンケートは、K-net施設でかつエイズ診療拠点病院でもある施設、K-net施設であるがエイズ診療拠点病院ではない施設、K-net施設以外のエイズ診療拠点病院の3つのグループに分けて行った。アンケートでは、結核/非結核性抗酸菌症合併 HIV/AIDSの診療経験の有無、

HAART開始後に免疫再構築症候群による症状の増悪が出現した症例の経験の有無とその症例数、HAART導入後に導入前には認めていなかった結核/非結核性抗酸菌症が出現（顕在化）した（免疫再構築症候群による顕在化と考えられる）症例の経験の有無とその症例数、抗結核治療開始何ヶ月後にHAARTを導入したらよいかの意見、HAART開始による免疫再構築症候群出現症例についての詳細調査の二次アンケートに後日協力可能か、について質問を行った。アンケート調査による結果を集計し解析を行った。

この集計をふまえて、結核/非結核性抗酸菌症の部位、使用した抗結核/抗酸菌治療薬、結核/非結核性抗酸菌症発症時のCD4値、結核/非結核性抗酸菌症の治療開始時からHAART導入までの期間、HAARTの薬剤、HAART導入直前のCD4値、HAART導入時の抗結核/抗酸菌治療薬の変更の有無、HAART導入から免疫再構築症候群出現までの期間、免疫再構築症候群発症時のCD4値、免疫再構築症候群の症状とその程度、免疫再構築症候群への対処、抗結核/抗酸菌治療薬の変更/追加の有無、HAARTの中断の有無、非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs)の使用の有無、ステロイドの使用の有無、免疫再構築症候群の症状の持続期間、抗結核/抗酸菌治療薬の全投与期間、HAART導入後に結核/非結核性抗酸菌症が顕在化した症例ではHAART導入から結核/非結核性抗酸菌症の顕在化までの期間、抗結核/抗酸菌治療開始時のHAARTの変更の有無等についての詳細調査の二次アンケート調査を実施した。（アンケートは後掲）

## （倫理面への配慮）

症例の集積、発表に当たっては匿名化を行いプライバシーの保護に特に配慮する。症例のretrospective（後ろ向き）検討であるため院内の倫理委員会への承認申請は必要としない。

## 研究結果

K-net参加施設でかつエイズ診療拠点病院でもある27施設（以下K-net・拠点病院）、K-net参加施設で拠点病院ではない30施設（以下



K-net・非拠点病院)、K-net 参加施設以外の拠点病院 343 施設 (以下非 K-net・拠点病院) に対してアンケート送付した。それぞれ 23 施設 (85%)、26 施設 (87%)、230 施設 (67%) から回答を得た (表 1)。

これまでの HIV/AIDS の診療経験については、K-net・拠点病院 23 施設中 20 施設 (87%)、K-net・非拠点病院 26 施設中 12 施設 (46%)、非 K-net・拠点病院 230 施設中 177 施設 (78%) が経験を有していた (表 2)。

結核/非結核性抗酸菌症を合併した HIV/AIDS の診療経験については、K-net・拠点病院 20 施設中 13 施設 (65%)、K-net・非拠点病院 12 施設中 7 施設 (58%)、非 K-net・拠点病院 177 施設中 85 施設 (48%) が経験を有していた (表 3)。

結核だけについてみると、K-net・拠点病院では 11 施設 (55%)、K-net・非拠点病院では 5 施設 (45%)、非 K-net・拠点病院では 61 施設 (34%) で診療経験があった (表 4)。その症例数については、K-net・拠点病院では 1-2 例が 4 施設、3-5 例が 2 施設、6-10 例が 3 施設、11 例以上が 2 施設であった。K-net・非拠点病院では、1-2 例が 3 施設、3-5 例が 2 施設であった。非 K-net・拠点病院では、1-2 例が 42 施設、3-5 例が 10 施設、6-10 例が 5 施設、11 例以上が 4 施設であった (表 5)。

非結核性抗酸菌症のみについては、K-net・拠点病院では 7 施設 (35%)、K-net・非拠点病院では 3 施設 (25%)、非 K-net・拠点病院では 56 施設 (32%) で診療経験があった (表 6)。その症例数については、K-net・拠点病院では 1-2 例が 4 施設、3-5 例が 1 施設、6-10 例が 2 施設であった。K-net・非拠点病院では、1-2 例が 3 施設であった。非 K-net・拠点病院では、1-2 例が 43 施設、3-5 例が 8 施設、6-10 例が 3 施設、11 例が 1 施設、58 例が 1 施設であった (表 7)。

結核/非結核性抗酸菌症合併 HIV/AIDS 症例のなかで、HAART 導入後に結核/非結核性抗酸菌症が再増悪した (免疫再構築症候群と考えられる) 症例の経験については、K-net・拠点病院の 7 施設、K-net・非拠点病院の 1 施設、非 K-net・拠点病院の 19 施設が経験を有していた (表 8)。

結核だけについてみると、K-net・拠点病院では 6 施設、K-net・非拠点病院では 1 施設、非 K-net・拠点病院では 13 施設で診療経験があった (表 9)。その症例数については、K-net・拠点病院では 1 例が 5 施設、2 例が 1 施設、であった。K-net・非拠点病院では、1 例が 1 施設であった。非 K-net・拠点病院では、1 例が 10 施設、2 例が 3 施設であった (表 10)。

非結核性抗酸菌症のみについては、K-net・拠点病院では 2 施設、K-net・非拠点病院では診療経験がなかった。非 K-net・拠点病院では 10 施設で診療経験があった (表 11)。その症例数については、K-net・拠点病院では 1 例、2 例がそれぞれ 1 施設ずつであった。非 K-net・拠点病院では、1 例が 7 施設、3 例、4 例、7 例がそれぞれ各 1 施設であった (表 12)。

HAART 導入後に、導入前には認めていなかった結核/非結核性抗酸菌症が出現 (顕在化) した (免疫再構築症候群による顕在化と考えられる) 症例の経験については、K-net・拠点病院の 4 施設、非 K-net・拠点病院の 17 施設が経験を有していた。K-net・非拠点病院では経験した施設がなかった (表 13)。

結核だけについてみると、K-net・拠点病院では 3 施設、非 K-net・拠点病院では 5 施設で診療経験があった (表 14)。その症例数については、K-net・拠点病院では 1 例が 3 施設、非 K-net・拠点病院では、1 例が 5 施設であった (表 15)。

非結核性抗酸菌症のみについては、K-net・拠点病院では 1 施設、非 K-net・拠点病院では 14 施設で診療経験があった。K-net・非拠点病院では診療経験がなかった (表 16)。その症例数については、K-net・拠点病院では 1 例が 1 施設、非 K-net・拠点病院では、1 例が 9 施設、2 例が 4 施設、7 例が 1 施設であった (表 17)。

症例数を集計すると、結核/非結核性抗酸菌症合併 HIV/AIDS 症例は K-net・拠点病院では合計 117 例、K-net・非拠点病院では 14 例、非 K-net・拠点病院では 380 例、合計 511 例が経験されていた (表 18)。結核/非結核性抗酸菌症合併 HIV/AIDS 症例のなかで、HAART 導入後に結核/

非結核性抗酸菌症が再増悪した（免疫再構築症候群と考えられる）症例は K-net・拠点病院では 10 例(8.5%)、K-net・非拠点病院では 1 例(7.1%)、非 K-net・拠点病院では 37 例(9.7%)で全体では 48 例(9.4%)であった。

このうち結核については、K-net・拠点病院では 97 例中 7 例(7.2%)、K-net・非拠点病院では 11 例中 1 例(9.1%)、非 K-net・拠点病院では 205 例中 16 例(7.8%)で全体では 313 例中 24 例(7.7%)であった。

非結核性抗酸菌症については、K-net・拠点病院では 20 例中 3 例(15%)、K-net・非拠点病院では 3 例中 0 例、非 K-net・拠点病院では 175 例中 21 例(12%)で全体では 198 例中 24 例(12.1%)であった（表 19）。

HAART 導入後に、導入前には認めていなかった結核/非結核性抗酸菌症が出現（顕在化）した症例数は、K-net・拠点病院では 4 例(3.4%)、K-net・非拠点病院では症例なし、非 K-net・拠点病院では 29 例(7.6%)で全体では 33 例(6.5%)であった（表 20）。

このうち結核については、K-net・拠点病院では 3 例(3.1%)、非 K-net・拠点病院では 5 例(2.4%)で全体では 8 例(2.6%)であった。

非結核性抗酸菌症については、K-net・拠点病院では 1 例(5%)、非 K-net・拠点病院では 24 例(13.7%)で全体では 25 例(12.6%)であった。

結核/非結核性抗酸菌症合併 HIV/AIDS 症例に HAART を導入する場合に、いわゆる免疫再構築症候群を予防するためには、抗結核/抗酸菌治療開始何ヶ月後に HAART を導入すればよいと考えているかの質問について、結核/非結核性抗酸菌症を合併した HIV/AIDS の診療経験のある K-net・拠点病院 13 施設からの回答では「開ける必要はない」が 1 施設、「約 1～6 ヶ月以上」が 9 施設、「わからない」が 3 施設であった。K-net・非拠点病院 6 施設からは、「開ける必要はない」はなく、「約 1～6 ヶ月以上」が 3 施設、「わからない」が 3 施設であった。非 K-net・拠点病院 85 施設からは、「開ける必要はない」が 5 施設、「約 1～6 ヶ月以上」が 34 施設、「わからない」が 41 施設、「その他」が 5 施設であ

った（表 21）。「約 1～6 ヶ月以上」の詳細についてみると、K-net・拠点病院からは 2 ヶ月以上が 3 施設、2～3 ヶ月以上が 1 施設、3 ヶ月以上が 5 施設であった。K-net・非拠点病院からは、2 ヶ月以上が 2 施設、6 ヶ月以上が 1 施設であった。非 K-net・拠点病院からは 1 ヶ月以上が 8 施設、1～2 ヶ月以上が 4 施設、2 ヶ月以上が 8 施設、2～3 ヶ月以上が 2 施設、3 ヶ月以上が 8 施設、4 ヶ月以上が 1 施設、6 ヶ月以上が 3 施設であった（表 22）。

その他のコメントとしては、「case by case」、「CD4 値による」、「結核の活動性が収まっていればよい」、「非結核性抗酸菌症が発症するのは CD4 が低値になってからなので、HAART 開始を待てない」、「あけなくてよいにしたが、実際は 2 ヶ月あけている」、「1～2 ヶ月あけるが HIV の進行度に応じて同時もある」、「CD4、ウイルス量が待てれば結核治療終了後に開始。待てなければ 2 ヶ月以上あけて開始している」、「結核のコントロールができていれば 2 ヶ月」、「進行していれば同時」、「粟粒結核が進行するために HAART を開始したら結核もコントロールできた」、「リファブチンがないので抗結核治療中の 12～18 ヶ月は HAART を休んでいる（が不安）」などがあ

った。結核/非結核性抗酸菌症合併 HIV/AIDS 症例を経験されたことのある施設について、後日、詳細についてのアンケート調査に協力可能かどうかの質問については、K-net・拠点病院では「協力可能」が 5 施設、「困難」が 2 施設、「アンケートを見ないとわからない」が 5 施設、「その他」が 1 施設であった。K-net・非拠点病院では「協力可能」が 1 施設、「困難」が 3 施設、「アンケートを見ないとわからない」が 1 施設であった。非 K-net・拠点病院では「協力可能」が 46 施設、「困難」が 14 施設、「アンケートを見ないとわからない」が 17 施設、「その他」が 6 施設であった。合計で 52 施設から協力可能、23 施設からアンケートをみてから判断と多数の施設から協力いただける回答が得られた（表 23）。これを症例数で見ると、結核/非結核性抗酸菌症合併 HIV/AIDS 全体では K-net・拠点病院 105 症例、

K-net・非拠点病院 5例、非K-net・拠点病院 341例の合計 451例となる(表 24)。このうち結核合併症例はそれぞれ 85例、4例、181例の合計 270例、非結核性抗酸菌症合併症例はそれぞれ 20例、1例、160例の合計 181例となる。HAART 導入後に結核/非結核性抗酸菌症が再増悪した症例についてみるとそれぞれ 10例、1例、33例の合計 44例で、うち結核はそれぞれ 7例、1例、13例の合計 21例、非結核性抗酸菌症は 3例、なし、20例の合計 23となる。HAART 導入後に結核/非結核性抗酸菌症が顕在化した症例はそれぞれ 4例、なし、25例の合計 29例、うち結核はそれぞれ 3例、なし、4例の合計 7例、非結核性抗酸菌症はそれぞれ 1例、なし、21例の合計 22例であった。免疫再構築症例合計では全体でそれぞれ 14例、1例、58例と合計 73例、結核ではそれぞれ 10例、1例、17例、合計 28例、非結核性抗酸菌症では 4例、なし、41例、合計 45例が調査協力可能な最大数であった。これら詳細調査に協力可能またはアンケートを見てから判断するとの回答を得られた施設に二次アンケートを送付して症例の詳細調査を実施中である。

## 考察

K-net 参加施設およびエイズ診療拠点病院の多数の施設から回答が得られた。エイズ拠点病院においてはK-net 施設とK-net 以外ともに大部分の施設において HIV/AIDS の診療経験があったが、K-net 施設ではあるが拠点病院ではない施設では 46%と診療経験は少なかった。しかし、拠点病院以外でも診療が増加していることを示していると考えられた。

結核/非結核性抗酸菌症合併 HIV/AIDS の診療経験はK-net・拠点病院で 65%と最も高く、ついで、K-net・非拠点病院、非K-net・拠点病院の順であった。結核だけについてみても同様であったが、K-net 以外の拠点病院でも多数の施設で経験されていた。結核の症例数はK-net・拠点病院では施設数がK-net 以外に比べて約 1/10 であるのにもかかわらず、K-net 以外の施設の合計の約 1/2 の症例を経験しており、結核合併

症例ではK-net・拠点病院に多数の症例が集積しており、その役割を果たしていると考えられた。一方、非結核性抗酸菌症は、K-net・拠点病院、K-net 以外の拠点病院で同程度の割合で診療経験があり、症例数も施設数で割ると同程度であったが、一部施設では多数症例(11例、58例)を経験していた。

免疫再構築症候群については、HAART 導入後に結核/非結核性抗酸菌症の再増悪を経験した施設がK-net・拠点病院では 54%と半数以上であったが、非K-net・拠点病院では 22%と少なかった。結核のみでは、K-net・拠点病院では 46%の施設で経験されていたが、K-net・非拠点病院では 14%、非K-net・拠点病院では 15%とK-net・拠点病院で高率に経験されていた。症例数はほとんどの施設で 1例のみで、同一の施設で多くの症例を経験したところはなかった。発生率は全体として 313 例中 24 例で 7.7%であった。非結核性抗酸菌症のみでは、K-net・拠点病院では 15%の施設で、非K-net・拠点病院では 13%と同程度の経験があった。非K-net・拠点病院では 3例、4例、7例と多数の症例を経験した施設があった。発生率は全体として 198 例中 24 例 12.1%であった。

HAART 導入後に導入前には認めていなかった結核/非結核性抗酸菌症が出現(顕在化)した症例はK-net・拠点病院で 31%の施設に、非K-net・拠点病院で 20%の施設に経験があった。結核のみではK-net・拠点病院では 29%の施設で経験されていたが、非K-net・拠点病院では 6%と少なかった。一方、非結核性抗酸菌症ではK-net・拠点病院では 8%の施設での経験に対して、非K-net・拠点病院では 16%と非K-net・施設で多く経験され、施設の役割の違いによると考えられた。発生率は結核では 313 例中 8 例 2.6%、非結核性抗酸菌症では 198 例中 25 例 12.6%に認められた。結核では HAART 導入後の再増悪の 7.7%に比べ、顕在化症例は 2.6%と低かったが、非結核性抗酸菌症では再増悪 12.1%、顕在化 12.6%とほぼ同率に認められており、非結核性抗酸菌症の診断の困難さが関連していることが考えられる。また、結核は CD4 値にかかわらず発症す

るのに対して、非結核性抗酸菌症はCD4値が減少してから発症することが多いため治療前のCD4値が再増悪と顕在化がほぼ同率に出現することと関連している可能性があり、二次アンケート調査で明らかにされると考えられる。

免疫再構築症候群は再増悪と顕在化を合わせて、結核では10.2%、非結核性抗酸菌症では24.7%と高率に認められており、抗HIV療法を行う上で重要な問題であることが明らかにされた。経験した施設は多くても、ほとんどの施設で1例のみまたは2例であり、全国規模で多数の症例を調査・集積して解析することが、免疫再構築症候群の予防と対処に必要と考えられた。

免疫再構築症候群の予防のためには、抗結核/抗酸菌治療開始から何ヶ月後にHAARTを導入すればよいかという質問に対しては、あける必要がないとする施設から6ヶ月以上まで様々であった。わからないとする施設も多数あり、とくにK-net・非拠点病院、非K-net・拠点病院で半数前後にのぼった。1~3ヶ月以上とする回答が多かったが、一定の見解は得られなかった。同一施設内での経験が少ないため、判断が困難なこと、経験した個々の症例の背景の違いが影響していると考えられた。

結核/抗酸菌症合併HIV/AIDS症例の経験施設で協力可能な回答が寄せられた施設に症例の詳細調査の二次アンケートを実施中であり、その結果を解析することにより免疫再構築症候群を来しやすい背景とその予防/対処を明らかにして、日和見感染症合併HIV/AIDS症例における服薬支援につなげることができると期待される。

## 結論

結核/非結核性抗酸菌症合併HIV/AIDS症例でHAART導入後に免疫再構築症候群は結核で10.2%に、非結核性抗酸菌症では24.7%に認められた。同一施設での経験症例数は少なく、免疫再構築症候群の予防のためには抗HIV薬の投与開始時期をいつにしたらよいかについて一定の見解が得られていなかった。今後の詳細調査により明らかにしていく必要がある。

## 健康危険情報

該当なし

## 研究発表

### 1) 論文

小河原光正「HIV感染症の呼吸器病変」医療、59:663-667、2005。

### 2) 学会発表

小河原光正、鈴木克洋、坂谷光則「喀痰中に複数種の非結核性抗酸菌を認め、CD4低値にもかかわらず空洞を形成し、化学療法4ヶ月後にHAARTを開始したところ再増悪を認めた非結核性肺抗酸菌症合併AIDSの一症例」。日本結核病学会総会、名古屋、2004年4月。

Mitsumasa Ogawara, Takeshi Kimura, Mitsunori Sakatani. "Anti-tuberculosis (TB) chemotherapy for the patients with HIV in Japan: Research by questionnaire investigation." the 7th International Congress on AIDS in Asia and the Pacific (ICAAP) (第7回アジア・太平洋地域エイズ国際会議(ICAAP神戸)), 神戸、2005年7月。

木村剛、竹内広史、小河原光正、鈴木克洋、坂谷光則。「肺結核、緑膿菌肺炎を合併して急速に進行し死亡した初感染HIVの1例」第19回日本エイズ学会総会、熊本、平成17年12月。

小河原光正、木村剛、坂谷光則。「喀痰中に複数種の非結核性抗酸菌を認め、CD4低値にもかかわらず空洞を形成し、化学療法4ヶ月後にHAARTを開始したところ再増悪を認めた非結核性肺抗酸菌症合併AIDSの一症例」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第7回白馬シンポジウムin札幌ーエイズ研究最前線一、札幌、平成16年10月。

木村剛、小河原光正、竹内広史、鈴木克洋、坂谷光則。「HIV抗体陰性で肺結核を合併した急速進行型初感染HIVの1例」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第8回白馬シンポジウムin鹿児島ーエイズ研究最前線一、鹿児島、平成17年11月。