

厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業

服薬アドヒアランスの 向上・維持に関する研究

— 総合研究報告書 —

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

白阪 琢磨

厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業
服薬アドヒアランスの向上・維持に関する研究
総合研究報告書

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

白阪 琢磨

目 次

■ 総括研究報告

- 1 服薬アドヒアランスの向上・維持に関する研究…………… 7
 研究代表者：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）

■ 分担研究報告

- 2 服薬継続困難症例へのケア支援に関する研究…………… 1 5
 研究分担者：池田 和子（国立国際医療センター戸山病院エイズ治療・研究開発センター）
- 3 抗 HIV 療法の実施状況と副作用調査に関する研究…………… 2 1
 研究分担者：栗原 健（独立行政法人国立病院機構京都病棟薬剤科）
- 4 抗 HIV 療法に伴う心理的負担、および精神医学的介入の必要性に関する研究…………… 4 5
 研究分担者：廣常 秀人（独立行政法人国立病院機構大阪医療センター精神科・神経科）
- 5 服薬アドヒアランスの維持および阻害要因の分析とその援助方法に関する研究…………… 5 1
 研究分担者：山中 京子（大阪府立大学人間社会学部）
- 6 服薬支援としての薬剤耐性検査の意義に関する研究…………… 6 1
 研究分担者：西澤 雅子（国立感染症研究所エイズ研究センター）
- 7 抗 HIV 療法のガイドラインに関する研究…………… 6 7
 研究分担者：小田原 隆（東京大学医科学研究所先端医療研究センター感染症分野）

- 8 Web サイトを活用した情報発信と情報収集、閲覧動向に関する研究…………… 7 1
研究分担者：栞原 健（独立行政法人国立病院機構南京都病院薬剤科）
- 9 携帯電話を使った服薬支援ツールに関する研究…………… 7 9
研究代表者：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）

総括研究報告

1

服薬アドヒアランスの向上・維持に関する研究

研究代表者：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）

研究分担者：池田 和子（国立国際医療センター戸山病院エイズ治療・研究開発センター）

栗原 健（独立行政法人国立病院機構南京都病院薬剤科）

廣常 秀人（独立行政法人国立病院機構大阪医療センター精神科・神経科）

山中 京子（大阪府立大学人間社会学部）

西澤 雅子（国立感染症研究所エイズ研究センター）

中村 哲也（東京大学医科学研究所）

小田原 隆（東京大学医科学研究所先端医療研究センター感染症分野）

研究要旨

治療の進歩によって HIV 感染症は慢性疾患と捉えられるまで、その予後は改善した。しかし、治癒は無く、良好な健康状態を維持するには適正な服薬を継続することが重要である。本研究では平成 18 年度から平成 20 年度までの 3 年間で服薬アドヒアランスの向上・維持に関する研究を行った。先行研究から服薬の継続が容易ではなく、服薬行動には身体、精神・心理、社会経済的な促進因子と阻害因子がある事が明らかとなった。本研究では、先行研究成果を踏まえ、それぞれの因子につき分析を加え、良好な服薬アドヒアランスを維持するためのポイントを概ね明らかにした。さらに、服薬支援ツールとして携帯を用いた“忘れちゃだメール”を開発し、ホームページでの情報提供システムも開発した。チーム医療マニュアルは改訂に至らなかったが、改訂に向けた作業を進めた。新薬あるいは新しい臨床知見を基に毎年度ガイドラインの改訂を行った。最後に、服薬アドヒアランスの向上・維持のために今後も必要な研究課題を示した。

研究目的

治療の進歩によって HIV 感染症は慢性疾患になったが、治癒はなく、抗 HIV 薬の服薬アドヒアランスの向上・維持が重要である。本研究の目的は継続的服薬に伴う服薬者の精神・心理的、身体的、社会・経済的負担を明らかにし、その軽減のための支援方法の開発である。さらに本研究の遂行のために「チーム医療マニュアル」の周知と改訂作業、抗 HIV 療法の最新知見に基づき治療ガイドラインの改訂、副作用等薬剤関連情報のホームページの充実、携帯電話による服薬支援システム（忘れちゃだメール）の構築と改良を目的とした。最後に、今後も継続が必要な研究課題を示す事とした。

研究方法

本研究では、後天性免疫不全症候群に関する特定感染症予防指針直し検討会報告書（平成 17 年 6 月 13 日）を踏まえ、先行する厚生労働科学研究補助

金エイズ対策事業「多剤併用療法服薬の精神的、身体的負担軽減のための研究」の研究成果をもとに研究を進めた。目的を達成するために、次の研究を計画した。本研究では服薬者の精神・心理的、身体的、社会経済的負担と施設側負担などの検討のため研究を実施した。各因子の分析は看護師、薬剤師、臨床心理士、精神科医の視点からアプローチを行った。施設側要因として拠点病院に対する抗 HIV 薬剤調査を実施した。服薬支援ツールである“忘れちゃだメール”は年度ごとに改良を加え、最終年度は携帯でのアンケート結果を基に改良を加えた。服薬支援ホームページは内容の充実を行った。抗 HIV 治療のガイドラインは毎年度、治療や病態に関する新知見を主要英文誌や内外の学会から収集し改訂した。最終年度には、初回療法で推奨されている代表的処方につき個々の推奨根拠の臨床試験データを論文発表や学会発表からまとめ、web 上でビジュアルに参照できるようにした。

(倫理面への配慮)

研究の実施にあたっては、疫学研究に関する倫理指針を遵守した。研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除に留意し実施にあたっては、患者への分かりやすい説明を行いながら十分な理解（インフォームドコンセント）を得た。患者等の個人情報を含むデータを扱う研究では施設の倫理委員会の承認を得た後に実施した。

研究結果

本報告書では、3年間の研究結果の中で、最終年度の結果を中心に述べる。①看護 患者のセルフケア評価ツール開発：回収数332部（83%）。セルフケアのスケールが高い項目は「規則正しい食事」「セックスの相手へコンドーム使用を提案」「コンドームの正しい使用」「内服忘れの対処」などであった。セルフケアバリアのスケールが高い項目は「老後の支援体制への不安」「病氣罹患による制限」「病氣の偏見や誤解」「感染による自責の念」などであった。「セルフモニタリング」では40歳以上の方が、それ未満よりもスケールが高く、「Safer Sexの実践」ではMSMよりそれ以外の方が高く、告知者がいる方が精神的健康の維持が高かった。②心理 a) 服薬継続に寄与する主観的な維持因子および阻害因子を明確にし、それらの結果より専門職による服薬継続への支援のあり方を考察するため、昨年度と同一の条件とし、服薬を良好に維持しているHIV感染者およびAIDS患者に対して、面接調査を実施し、昨年度結果と今年度結果と統合し、分析結果の精緻化を行った。内的維持因子として、『基底意識カテゴリー』、『日常化自己戦略カテゴリー』、『自己管理意識カテゴリー』を提示した。それらの各内的維持因子と外的維持因子である医療者からのソーシャルサポートの関係性を検討し、その関連を一つのストーリーラインとしてまとめた。次年度には、服薬良好維持者で、入院経験も発症経験もなく、服薬開始後比較的短期間であり、1日1回の服用者を対象として面接調査を実施し、昨年度までの研究結果（入院および発症経験があり、比較的長期の服薬者、1日2回の服用者）との継続的比較（グラウンデッド・セオリー・アプローチにおける妥当性担保のための

研究方法）を行った。b) 服薬維持の内的因子として「生命維持への直結意識」、「生活維持のための基盤意識」、「日常生活との同一視意識」、「周囲への責任意識」などが概念化され、昨年度までの結果とはほぼ同様の結果を得た。外的因子では、「信頼できる専門的情報リソース」、「がんばりの証人/評価役」などの因子が同じく抽出された。服薬困難群への面接調査として服薬中断歴を有する者に面接調査を実施。服薬困難の内的因子として「病氣への直面化の回避」、「ワークライフバランスの悪さ」など、外的因子として職場環境では「職場での多忙」、「ストレスフルな対人関係」などを抽出した。③精神 精神・心理的負担に関する研究として初年度に国立大阪医療センターのHIV感染者/AIDS患者が精神科を受診する経路につき検討した結果、院内の免疫感染症科医師から勧められての受診が最多（7割）であった。初診時の精神神経症状・気分状態・行動は、抑うつ、不安、不眠の占める割合が20%超と高かった。状態像は精神的なものから器質的なものまで多岐にわたっていた。精神科医師による診断分類によるとF3気分[感情]障害（うつ病エピソード他）がもっとも高く、F6成人の人格及び行動の障害（情緒不安定性人格障害他）、F0症状性を含む器質性精神障害（HIV脳症他）、F43.2適応障害と続いた。次に、HIV感染症患者が何らかの精神症状を訴えて精神科、神経科、心療内科等を受診した際に、患者の精神状態およびその社会経済的状況を把握するための調査票を作成した。回答を得た5施設の対象期間中の新規患者数は合計240名。1施設は精神科等が院内に無く、また他の1施設は精神科入院病床がなかった。精神科等を持つ4施設の合計患者数232名のうち精神科等の受診者は25名（10%）。受診のきっかけは感情障害12名（28%）、睡眠の問題11名（26%）、ストレスによる心身状態障害6名（14%）、認知機能変化や障害5名（12%）などであった。保健行動に関して、精神科等の受診の有無で2群間を比較したところ、6ヶ月以上の定期受診中断例あるいは服薬の自己中断例は精神科等の受診群に多かった。④薬剤耐性 薬剤耐性情報の理解についてアンケート調査で保険収載後の薬剤耐性検査は回答65例中42例で保険制度を利用していた。保険収載後も新規患者への検査実施数は「不変」が最多の14例（44%）、「増

加] 7例(22%)が次いだ。治療中の患者では不変が12例(41%)で最多であった。NRTI、NNRTI 及びPIの3クラス耐性を持つ患者(14%)の中で耐性検査実施は43%にとどまった。⑤チーム医療 ア)「HIV診療における外来チーム医療マニュアル」の改訂に資するため、国内外の多職種連携およびチームワークに関する文献を検索し、連携の定義、連携の形態および連携形成プロセス、チームワークのモデルについて検討した。連携の形態には、打ち合わせ(conferring)、専門的助言(consulting)、協力(cooperating)、チームワーク(teamwork)があり、また連携形成プロセスでは、役割分離(role separation)、過剰な期待と失望(overestimation and disappointment)、現実的な評価(realistic appraisal)、適応(accommodation)、役割統合(integration of roles)の発達のプロセスがあることがわかった。チームワークのモデルとして、マルチディシプリナリー・モデル(multidisciplinary model)、インターディシプリナリー・モデル(interdisciplinary model)、トランスディシプリナリー・モデル(transdisciplinary model)が示され検討した。イ) HIV診療におけるヘルスケアチームに関する研究

回収は、全体が185部(76%)、医師98部(75%)、看護師33部(93%)、薬剤師25部(80%)、MSW12部(55%)、カウンセラー6部(73%)、その他11部(92%)であった。⑥拠点病院における抗HIV薬の調査: 毎年度実施した。回収数は235(回収率63%)。過去の調査と同様、針刺し事故で推奨されている薬剤の採用率は60~80%と依然として高かった。回答施設の総在庫金額は約3億7千5百万円、昨年1年間の総廃棄金額は薬価ベースで約950万円。1施設あたりの在庫リスクは約160万円であり、年々増加傾向にあった。抗HIV薬の組み合わせの上位10種類の内、6種類までが1日1回服用であった。院外処方せん発行率は過去の調査と同様であり、発行施設は約15%前後を推移していた。⑦忘れちゃだメール

初年度に開発した携帯電話を利用した服薬支援ツールである「忘れちゃだメール」の研究では、いくつかの改良を行った。さらに携帯による電子メールのアンケートシステムを使い服薬支援ツールの利用患者に対してメールによるアンケートを実施し、結果を集計・評価し、アンケートシステムによって患

者からの要望収集を行い、改良の検討項目とした。検討の結果、次の機能改修(利用者別にON/OFF設定可)を実施した。外来日通知機能、お知らせメールのスヌーズ機能、服薬応答した旨の確認メールの送信機能、服薬予告メールの送信機能等。利用状況としては長期的な利用が確認できたが、80%以上の応答と20%以下の応答の二極化していた。⑧服薬支援ホームページ 新薬の承認に伴いホームページにアップデートした。アイセントレス錠、ストックリン錠、ブリジスタ錠、ムラビロク錠、エトラビリン錠などの添付文書などの追加。抗HIV薬全般に関するQ&A、薬剤耐性HIVインフォメーションセンターにリンクなど。当サイトにどこから訪れているか(他サイト/検索エンジン)や検索キーワード、閲覧の多いページなどを調査、分析した。アクセス解析結果では、月間3,034(2007年3月)から13,637(2008年11月)に増え、トップページ、お薬情報、抗HIV治療ガイドライン、HIV感染症って?がよく閲覧されていた。患者自身が重大な副作用を早期発見できる支援ツールとして副作用ナビゲーションシステムを掲載した。⑨抗HIV治療のガイドライン改訂 毎年改訂を行い、最終年度の主要な点は、無症候患者の治療開始でCD4値が高値の場合の個別の治療開始判断の考え方、初回治療の推奨/代替処方方は国内での適応承認状況なども考慮して改訂、新規薬剤ラルテグラビア、エトラビリン、マラビロクの使用の考え方などである。さらに推奨されている主要組み合わせ(8通り)に関するエビデンスとなる臨床試験データをまとめ、web上で参照ができる様に作成中である。

考察

本研究から、服薬アドヒアランスの向上・維持に関わる要因が当初の予想以上に存在する事が認められ、しかも、多岐にわたり、複雑である事が明らかになった。対策は要因別である事が必要と考えられた。年々、新薬と新知見が登場するため、わが国の抗HIV治療のガイドラインの改訂は、今後も必要と考えられた。本研究で開発した携帯を用いた忘れちゃだメールや、ホームページでの薬剤情報提供は新しい服薬支援ツールとして今後も開発継続が期待される。HIV診療のチーム医療については、今後も研

究が必要と考えられ、マニュアルの改訂も必要と考えられた。

結論

服薬アドヒアランスの向上および維持についての研究を実施し、成果を得た。患者側には精神・心理的、身体的、社会経済的負担があり、阻害因子と促進因子がある事が明らかになった。施設側にも負担因子があった。本研究により、上記の詳細につき説明が進んだ。服薬支援ツールの開発に加え、チーム医療マニュアルや抗HIV治療ガイドラインの改訂作業を順調に行うことが出来た。

健康危険情報

該当なし

研究発表

研究代表者

白阪 琢磨

- 1) Kuwahara T, Makie T, Yamamoto Y, Yoshino M, Yagura H, Sano T, Kojima K, Higasa S, Shirasaka T. Burden on AIDS-specialized hospitals in Japan, based on the number of patients taking anti-HIV drugs. *Pharm. Regul. Sci.* 39(7): 421-426, 2008
- 2) Sasakawa A, Yamamoto Y, Yazima K, Sakai M, Uehira T, Shirasaka T, Makie T. Liposomal amphotericin B for a case of intractable cryptococcal meningoencephalitis and immune reconstitution syndrome, *The Journal of Medical Investigation* 55(3, 4):292-296, 2008
- 3) Fujisaki, S, Fujisaki S, Ibe S, Asagi T, Itoh T, Yoshida S, Koike T, Oie M, Kondo M, Sadamasu K, Nagashima M, Gatanaga H, Matsuda M, Ueda M, Masakane A, Hata M, Mizogami Y, Mori H, Minami R, Okada K, Watanabe K, Shirasaka T, Oka S, Sugiura W, Kaneda T. Performance and Quality Assurance of Genotypic Drug-Resistance Testing for Human Immunodeficiency Virus Type 1 in Japan, *Jpn. J. Infect. Dis* 60 : 113-117, 2007
- 4) 白阪琢磨:HIV感染症専門薬剤師・HIV感染症薬

物療法認定薬剤師③医療チームからの期待、月刊薬事 50(10):105-107, 2008

- 5) 白阪琢磨:HIV感染症治療の最前線と課題、日本医事新報 4401:56-62, 2008
- 6) 白阪琢磨:HIV感染症治療におけるチーム医療、治療学 42(5):51-55, 2008
- 7) 下司有加, 治川知子, 龍香織, 垣端美帆, 立花泉, 古金秀樹, 上平朝子, 白阪琢磨:HIV担当看護師の患者支援の現状。第22回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2008年11月
- 8) 上平朝子, 大谷成人, 富成伸次郎, 坂東裕基, 谷口智宏, 矢嶋敬史郎, 小川吉彦, 矢倉裕輝, 吉野宗宏, 渡邊大, 白阪琢磨:新規抗HIV薬(Darunavir, Raltegravir, Etravirine)の使用経験。第22回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2008年11月
- 9) 吉野宗宏, 矢倉裕輝, 柴原健, 坂東裕基, 小川吉彦, 矢嶋敬史郎, 谷口智宏, 笹川淳, 大谷成人, 富成伸次郎, 渡邊大, 上平朝子, 白阪琢磨:ロピナビル・リトナビル(LPV/r)の1日2回から1日1回投与へのスイッチ試験。第22回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2008年11月
- 10) 矢倉裕輝, 吉野宗宏, 坂東裕基, 小川吉彦, 矢嶋敬史郎, 谷口智宏, 大谷成人, 富成伸次郎, 渡邊大, 上平朝子, 白阪琢磨, 柴原健:ロピナビル・リトナビル配合剤のトラフ値と脂質系への影響及びテノホビル血中濃度との相関に関する検討。第22回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2008年11月
- 11) 矢倉裕輝, 吉野宗宏, 柴原健, 坂東裕基, 小川吉彦, 矢嶋敬史郎, 谷口智宏, 大谷成人, 富成伸次郎, 渡邊大, 上平朝子, 白阪琢磨:ロピナビル・リトナビル配合剤の初回治療における有効性及び安全性に関する剤型間の比較検討。第22回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2008年11月
- 12) 吉野宗宏, 矢倉裕輝, 柴原健, 坂東裕基, 小川吉彦, 矢嶋敬史郎, 谷口智宏, 笹川淳, 大谷成人, 富成伸次郎, 渡邊大, 上平朝子, 白阪琢磨: Tenofovir 長期投与における腎機能の評価(第2報)。第22回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2008年11月
- 13) 白阪琢磨:HIV感染症専門・認定薬剤師一制度

の概要と認定要件、専門・認定薬剤師への期待。
第22回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2008年11月

- 14) 柴原健、吉野宗宏、佐野俊彦、小島賢一、日笠聡、白阪琢磨：拠点病院における抗HIV療法と薬剤関連アンケート調査結果（第五報）。第22回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2008年11月

研究分担者

池田 和子

- 15) 荒井理那、伊藤紅、池田和子、大金美和、武田謙治、山田由紀、杉野祐子、石垣今日子、八楯類子、島田恵、岡慎一：HIV感染症患者的初診から5年間の療養経過に関する実態調査 第一報「治療・受診・社会資源の活用状況」。第22回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2008年11月
16) 伊藤紅、荒井理那、池田和子、大金美和、武田謙治、山田由紀、杉野祐子、石垣今日子、八楯類子、島田恵、岡慎一：HIV感染症患者的初診から5年間の療養経過に関する実態調査 第二報「在宅療養支援の導入」。第22回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2008年11月

柴原 健

- 17) Kuwahara T, Makie T, Yamamoto Y, Yoshino M, Yagura H, Sano T, Kojima K, Higasa S, Shirasaka T. Burden on AIDS-specialized hospitals in Japan, based on the number of patients taking anti-HIV drugs. *Pharm. Regul. Sci.* 39(7): 421-426, 2008
18) 柴原健、吉野宗宏、佐野俊彦、小島賢一、日笠聡、白阪琢磨：拠点病院における抗HIV療法と薬剤関連アンケート調査結果（第4報）。第22回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2008年11月
19) 柴原健、吉野宗宏、白阪琢磨：抗HIV薬の副作用、*The Journal of AIDS Research* 9(3) : 191-196, 2007
20) 白阪琢磨：第82回総会教育講演 HIV合併抗酸菌症、結核 82(11) : 845-848, 2007
21) 柴原健、吉野宗宏、白阪琢磨：抗HIV薬の副作用、*日本エイズ学会誌*、9:191-196(2007)
22) 柴原健、白阪琢磨：抗HIV療法における服薬アドヒアランスの維持 初回治療開始までに実施

すべき服薬説明、*薬局* 57(10) : 42-48, 2006

廣常 秀人

- 23) 安尾利彦、早林綾子、大谷ありさ、森田眞子、仲倉高広、下司有加、廣常秀人、白阪琢磨：大阪医療センターにおけるHIV感染症患者的の精神状態および保健行動に関する分析：第1報。第22回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2008年11月
24) 早林綾子、安尾利彦、大谷ありさ、森田眞子、仲倉高広、下司有加、廣常秀人、白阪琢磨：大阪医療センターにおけるHIV感染症患者的の精神状態および保健行動に関する分析：第2報。第22回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2008年11月

山中 京子

- 25) 山中京子、児玉憲一：中核拠点病院におけるカウンセリング体制に関する研究-医療者への聞き取りなど近畿ブロックにおける予備的調査の結果より。第22回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2008年11月
26) 神谷昌枝、石川雅子、一色ミユキ、菊池恵美子、佐藤愛子、高橋義博、高田知恵子、辻麻理子、濱口元洋、牧野麻由子、山中京子：派遣カウンセリング制度の効果的運用に関する研究。第22回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2008年11月
27) 仲倉高広、尾谷ゆか、佐藤愛子、牧野麻由子、北志保里、菊池恵美子、喜花伸子、辻麻理子、山中京子、白阪琢磨：カウンセリングの機能とカウンセラー同士の連携の類型化の試み～地域に応じたカウンセリング体制の構築を目指して～。第22回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2008年11月
28) 藤本恵里、大谷ありさ、仲倉高広、早林綾子、森田眞子、安尾利彦、奥田剛士、山中京子：HIV医療におけるカウンセリング制度の周知に関する研究。第22回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2008年11月

西澤 雅子

- 29) Okuma K, Tanaka R, Ogura T, Ito M, Kumakura S, Yanaka M, Nishizawa M, Sugiura W, Yamamoto N, Tanaka Y. Interleukin-4-Transgenic hu-PBL-SCID

- Mice: A Model for the Screening of Antiviral Drugs and Immunotherapeutic Agents against X4 HIV-1 Viruses. *J Infect Dis.* 1;197(1):134-41, 2008 Jan
- 30) 巽正志、松田昌和、橋本修、西澤雅子、石子博昭、杉浦互、山本直樹：薬剤耐性ウイルスの感染性分子クローンを軸にしたGenotypeとPhenotypeをつなぐ実験解析系について。第22回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2008年11月

小田原 隆

- 31) Hosoya N, Miura T, Kawana-Tachikawa A, Koibuchi T, Shioda T, Odawara T, Nakamura T, Kitamura Y, Kano M, Kato A, Hasegawa M, Nagai Y, and Iwamoto A. Comparison between Sendai virus and Adenovirus vectors to transduce HIV-1 genes into human dendritic cells. *J Med Virol.* (in press)
- 32) Nagai H, Iwasaki N, Odawara T, and Okada S. Actual status of AIDS-related lymphoma management in Japan. *Int J Hematol* 87:442-443, 2008
- 33) Koga I, Odawara T, Matsuda M, Goto M, Nakamura T, and Iwamoto A. Analysis of HIV-1 sequences before and after co-infecting syphilis. *Microbes Infect.* 8: 2872-2879, 2006
- 34) 小田原隆：抗HIV療法1 理解に必要なウイルスの基礎知識、治療学42：495-500、2008

知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

分担研究報告

2

服薬継続困難症例へのケア支援に関する研究

研究分担者：池田 和子（国立国際医療センター戸山病院エイズ治療・研究開発センター）

研究協力者：徐廷美・西垣昌和・数間恵子（東京大学大学院 成人看護学分野）、戸蒔祐子・西平万知子（慶應義塾大学病院）、坂口恵美・堂元奈津子（自衛隊中央病院）、阿部直美・山本裕子（訪問看護ステーションコスモス）、大野稔子・渡部恵子（北海道大学病院）、疋田美鈴・伊藤ひとみ（独立行政法人国立病院機構仙台医療センター）、相馬（佐藤）みさ子・川口玲（新潟大学医学総合病院）、山下郁江・山田三枝子（石川県立中央病院）、山田由美子・野口明子（独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター）、織田幸子・下司有加（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）、鍵浦（後藤）文子・小川良子（広島大学病院）、城崎真弓・長与由紀子（独立行政法人国立病院機構九州医療センター）、早川依里子（国立国際医療センター小児科）、荒井理那・伊藤紅・八坂類子・高橋佳子・矢野麻子・井上誉子・中川裕美子（国立国際医療センター戸山病院エイズ治療・研究開発センター、財団法人エイズ予防財団）、紺野和子・沼直美・鈴木直子・中田彩子・能瀬敏子・小池芳子・大金美和・武田謙治・山田由紀・杉野祐子・石垣今日子・島田恵・岡慎一（国立国際医療センター戸山病院エイズ治療・研究開発センター）

研究要旨

HIV 感染症の治療成功は、患者のセルフマネジメント力が不可欠である。治療開始に向けて患者側も医療側も念入りな準備が必要である。服薬開始困難症例では、「医学的に治療開始が必要でも、何らかの理由で治療開始出来ない」ことが課題であり、服薬継続困難症例は「長期療養になり、服薬開始時と現在の生活状況が変化した」ために課題があることが分かった。また受診中断者は治療未導入の者に多かったが、受診中断を繰り返す症例もみられた。セルフマネジメントの阻害要因として若年層、他者へ病名を未告白、低所得、相談先や対処法を知らないなどがアンケート調査で分かった。患者の病状に加え、療養時期・期間に応じ、院内外の必要な職種および部署との連携を行い、支援体制の整備が重要である。

研究目的

患者数の多いHIV 専門医療機関での服薬継続困難症例の実態を把握し、エイズ診療拠点病院での患者支援体制整備に寄与する。

- 服薬開始困難症例とは、検査データが治療開始基準を満たし、医学的に治療開始を必要とするが、何らかの理由により治療が開始出来ない症例
- 服薬継続困難症例とは、一旦治療が開始されたものの、何らかの理由により、服薬継続が難しい症例

研究方法

I. 服薬継続困難症例の事例検討

- 1) 拠点病院等
 - 2) HIV 専門医療機関での入院事例
 - 3) 小児事例
 - 4) ACC/8 ブロック拠点病院の実務担当者フォローアップ研修での事例
- II. 受診行動調査
- ①受診継続支援とその評価
 - ②医療費に関する研究
- III. HIV/AIDS 患者のセルフマネジメント評価尺度の開発およびセルフマネジメント阻害要因の検討
- IV. HIV 感染症患者の初診から5年療養経過に関する実態調査①治療・受診・社会資源の活用状

況②在宅療養支援の導入

(倫理的配慮)

事例検討では個人が特定されないよう情報の取り扱いに十分注意した。患者対象アンケートでは、調査施設の倫理委員会に書類を提出し、承認された後、実施した。

研究結果

I. 事例検討

1) 拠点病院等から

- ①服薬継続の不安が予測される症例へのサポート形成支援
- ②連絡体制の不備による受け入れ問題
- ③修正 DOT の評価
- ④外国籍患者への対応
- ⑤アルコール・薬物依存患者への対応
- ⑥小児への告知及び服薬支援体制
- ⑦長期療養に伴う施設探しおよび在宅療養移行に関する支援
- ⑧受診中断・不定期受診者へのアプローチ
- ⑨妊娠を希望する女性患者への支援

2) HIV 専門医療機関での入院事例

- ①PML 症例の退院調整とその後の療養経過
- ②生活基盤が不安定で退院後の療養に地域スタッフの支援が必要になったケース
- ③病名告知後に不安が強く、退院後の生活不安が予測された患者の外來療養経過
- ④脳炎後遺症のため、宿泊施設で療養している患者への在宅療養支援
- ⑤長期入院で IFN 導入した患者の退院後の療養生活

3) 小児事例

4) ACC/8 ブロック拠点病院の実務担当者フォローアップ研修での事例

- ①治療開始を拒否し、定期通院している症例への支援
- ②外国籍患者への支援
- ③妊娠を希望する女性患者への支援
- ④薬物依存症例への支援
- ⑤キーパーソンがいない路上生活者への支援
- ⑥同居人への病名告白が出来ずに、治療開始が

難しい症例への支援

- ⑦思春期の母子感染児への支援
- ⑧受診中断を繰り返す患者への支援
- ⑨情報漏洩を危惧し、治療開始を躊躇する患者への支援
- ⑩高齢者への支援

II. 受診行動調査

- ①1996 年～2006 年 6 月末までに、最終受診から 6 ヶ月経過後、症状悪化で入院した 25 名への受診継続支援内容を検討した。

<基本属性—初診時>

男性 23 名、女性 2 名、平均年齢は 32.4 歳だった。感染経路別では、性感染 22 名、非加熱製剤 2 名、静脈薬物乱用 1 名、外国籍は 4 名だった。病期は AC18 名、AIDS7 名で、有職者 20 名、無職 5 名、病名告白者ありは 17 名、なしは 8 名だった。

<抗 HIV 療法導入について>

初診時既に抗 HIV 薬実施者は 1 名で、症状悪化で入院に至るまでに 5 名が治療を開始していた。

<最終受診時の社会資源活用状況>

最終受診時に健康保険加入者は 21 名、未加入 4 名は不法滞在の外国籍患者だった。さらに障害者手帳を所有していたのは 8 名、特定疾患が 2 名、11 名は障害者手帳未申請であった。

<最終受診から再診までの間に行った受診継続支援>

対象者 25 名への支援内容は、直接対話できたものが 5 名、留守番電話にメッセージを残したものが 8 名、同居している家族に伝言をしたのが 2 名、電話不通 (契約取り消し) 2 名、電話不可 (所持していない)、電話できず (担当者 がし忘れた) 6 名だった。

<受診間隔があいた理由—再診後、入院時の問診から—>

「経済的理由」11 名、「多忙」7 名、「データがよいので受診の必要がないと思った」5 名、「職場に病名を伝えていないため、休みづらい」1 名、「一度予約変更後、受診しづらかった」1 名、「医療費の手続きが面倒」1 名、「家庭内の事情」1 名だった (複数回答)。

②医療費調査

入院した25名中、初診時 AC から AIDS 発症に至り入院した7名の医療費および就労状況調査した。

<基本属性>

対象者数：7名、性別は全員男性で年齢は33±8.0歳（平均±SD）、6名が就労し、そのうち勤務による固定給は5人だった。社会資源使用状況は身体障害者手帳取得者が3人だった。

<AIDS 発症の診断名>

入院した7名の AIDS 診断名は、4名がニューモシスチス肺炎、1名はニューモシスチス肺炎とサイトメガロウイルス感染症の合併、クリプトコッカス髄膜炎、結核が1名ずつであった。入院に要した日数と費用、転帰について、ニューモシスチス肺炎（症例1）78日、1,326,430円、外来、同（症例2）24日、891,470円、外来、同（症例3）29日、812,340円、外来、同（症例4）22日、717,440円、死亡、結核（症例5）19日、633,000円、結核、クリプトコッカス髄膜炎（症例6）30日、1,423,000円、外来、ニューモシスチス肺炎とサイトメガロウイルス感染症の合併（症例7）42日、1,596,290円、外来であった。

<退院後の就労状況>

症例1：3ヶ月後に復帰、症例2：退院直後から復帰、症例3：仕事量が4割減、症例4：残業が増えた、症例5：収入減と出費増のため2ヶ所勤務、症例6：復帰できない、症例7：1ヶ月後に復帰で、入院前と比べて仕事量の維持が困難なものや収入の減少や労働時間の増加しているものもいた。

III. HIV/AIDS 患者のセルフマネジメント評価尺度の開発およびセルフマネジメント阻害要因の検討

HIV/AIDS 患者のセルフマネジメント評価尺度（以下、セルフマネジメント尺度とする）を開発すること、セルフマネジメント阻害要因を検討すること、セルフマネジメントに関連する要因を探索することを目的とし、調査を実施した。調査期間中（2008年10月1日～11月30日）に調査施設に来院し適格基準を満たすHIV/AIDS患者417名に調

査を依頼し、400名から同意を得、332名から初回調査の回答を得た。1割以上の欠損があった者を除き、331名（82.8%）を分析対象とした。また227名から再調査質問紙の返送があった。うち、再調査のみに回答した1名、日付未記入の3名、再調査回答までの間隔が2週間に満たない15名を除外し、208名（62.7%）を再テスト信頼性の分析対象とした。

<対象者背景>

分析対象者の平均年齢（±SD）は40.3±10.3歳、男性が9割を占めた。感染経路では男性間の性的接触が約7割強であった。78.5%がARTを開始していた。62.6%でウイルス量検出限界以下を維持し、16.6%がCD4数<200のAIDS発症リスクの高い患者であった。

<セルフマネジメント関連要因の探索>

セルフマネジメントが実行できない要因をドメインごとに述べる。「モニタリング」では、25歳未満であること、CD4数が高いことであった。「食事・運動」では、25歳未満、無職、未婚者、高卒以下、年収300万未満、知識がないことであった。「受療行動」では、高卒以下、知識がないことであった。「セーフターセックス」では、未婚、感染経路が同性間性的接触、患者団体等の参加なし、他者への告白がないことであった。「サポート形成」では、同居者がいないこと、他者への告白がないこと、免疫の自覚が悪いことであった。「内服管理」は、ウイルス量が検出限界以下であることであった。

セルフマネジメント阻害要因のうち天井効果が見られた項目を除く39項目で、セルフマネジメント尺度の各ドメインと±0.4より大きい相関が見られた項目を示した。セーフターセックスドメインで7項目に相関があった。

IV. HIV 感染症患者の初診から5年療養経過に関する実態調査①治療・受診・社会資源の活用状況②在宅療養支援の導入

初診から5年間の療養経過を把握し、拠点病院のケア支援に寄与する目的で診療録調査を行った。2002年1月から12月末日までに首都圏HIV専門医療機関を初めて受診したHIV/AIDS患者は170

名で男性157名、女性13名、平均年齢37.0歳(19~70)、外国籍13名だった。病期別ではAC123名、AIDS47名、平均CD4陽性リンパ球数は265.8/ml(2~1,671)だった。連携した診療科は多いものから眼科129名、皮膚科106名、耳鼻科56名、外科45名、精神科43名だった。地域の保健師など在宅療養支援を受けた患者は15名で、調査期間中に9名が支援を中止でき、自立した。

考察

HIV感染症は治療の進歩により、患者の療養期間は長期化しており、療養経過による患者の状況の変化がある。例えば病名告知直後や服薬開始直後などは患者自身の病気に対する受け止め方は真剣な様子が伺えるが、療養や治療の長期化による心身の負担、仕事やパートナーとの関係の変化、加齢に伴う身体的機能の低下などが加わり、変化が予測される。変化に対応しつつ、安心を保障するケアシステムが求められている。

健康危険情報

該当なし

研究発表

- 1) 山田由紀、畑中祐子、池田和子、早川依里子、井上誉子、矢野麻子、武田謙治、大金美和、島田恵、岡慎一；国立国際医療センターに通院中のHIV感染児への服薬支援の現状と課題。第20回日本エイズ学会、東京、2006年12月
- 2) 畑中祐子、池田和子、島田恵、武田謙治、大金美和、石垣今日子、山田由紀、井上誉子、矢野麻子、岡慎一；当センターHIV/AIDS患者の受診継続支援の検討(2)。第20回日本エイズ学会、東京、2006年12月
- 3) 池田和子、畑中祐子、大金美和、武田謙治、山田由紀、石垣今日子、井上誉子、矢野麻子、島田恵、岡慎一；当センターHIV/AIDS患者の受診継続支援の検討(1)。第20回日本エイズ学会、東京、2006年12月
- 4) 池田和子、大金美和、武田謙治、山田由紀、畑中祐子、石垣今日子、井上誉子、中川裕美子、紺野和子、沼直美、島田恵、岡慎一；国立国際

医療センターにおける薬害エイズ患者の入院の変遷からみたケア支援の検討、第21回日本エイズ学会学術集会、広島、2007年

- 5) 畑中祐子、山田由紀、池田和子、島田恵、武田謙治、井上誉子、大金美和、石垣今日子、岡慎一；当センター通院患者の服薬状況とHIV-RNA量リバウンドの影響因子に関する調査1、第21回日本エイズ学会学術集会、広島、2007年
- 6) 山田由紀、畑中祐子、井上誉子、武田謙治、石垣今日子、大金美和、池田和子、島田恵、岡慎一；当センター通院患者の服薬状況とHIV-RNA量リバウンドの影響因子に関する調査2 HIV-RNA量リバウンドした患者の服薬状況調査、第21回日本エイズ学会学術集会、広島、2007年
- 7) 武田謙治、島田恵、池田和子、大金美和、山田由紀、畑中祐子、石垣今日子、井上誉子、岡慎一；感染判明後1ヶ月以内の当センター初診HIV/AIDS患者の動向からみた抗体検査・療養支援の検討；第21回日本エイズ学会学術集会、広島、2007年
- 8) 井上誉子、島田恵、神谷瑞恵、神村麻穂子、渡辺珠代、源河いくみ、小林千鶴子、武田謙治、池田和子、岡慎一；専門クリニックの開設と専門病院との病診連携に関する経過報告；第21回日本エイズ学会学術集会、広島、2007
- 9) 紺野和子、島田恵、池田和子、田沼順子、照屋勝治、岡慎一；エイズ治療・研究開発センターにおける長期入院患者の動向と退院調整の検討、第21回日本エイズ学会学術集会、広島、2007年
- 10) 島田恵、織田幸子、池田和子、小西加保留、永井英明；AIDS発症の後遺障害による長期入院患者に対する退院調整および在宅療養支援に関する検討、第21回日本エイズ学会学術集会、広島、2007年
- 11) 荒井理那、伊藤紅、池田和子、大金美和、武田謙治、山田由紀、杉野祐子、石垣今日子、八鍬類子、島田恵、岡慎一；HIV感染症患者の初診から5年間の療養経過に関する実態調査 第一報「治療・受診・社会資源の活用状況」；第

22 回日本エイズ学会学術集会、大阪、2008 年

- 12) 伊藤紅、荒井理那、池田和子、大金美和、武田謙治、山田由紀、杉野祐子、石垣今日子、八楯類子、島田恵、岡慎一；HIV 感染症患者の初診から 5 年間の療養経過に関する実態調査 第二報「在宅療養支援の導入」；第 22 回日本エイズ学会学術集会、大阪、2008 年

知的財産権の出願・登録状況

該当なし

3

抗HIV療法の実施状況と副作用調査に関する研究

研究分担者：栗原 健（独立行政法人国立病院機構東京都病院薬剤科）

研究協力者：大金 美和（国立国際医療センター戸山病院エイズ治療・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）

久保 鈴子（財団法人薬剤師研修センター）

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（独立行政法人国立病院機構東京医療センター血液内科）

日笠 聡（兵庫医科大学病院血液内科）

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）

脇屋 義文（北陸大学薬学部医療薬学教育センター）

研究要旨

①患者が自覚する副作用と服薬率、抗HIV薬の服薬がもたらす生活への影響、服薬率、服薬を継続するための条件等について平成18年2～3月、国立病院機構ブロック拠点病院と国立国際医療センターに通院する患者522名を対象にアンケート用紙を配布し、年齢、性別、副作用、服薬状況、服薬困難理由、服薬継続の条件等について調査を行った。回収枚数299枚、回収率57%。男性277名、女性18名。自覚している副作用若しくは医師から伝えられている副作用について聞いたところ、副作用があると答えた患者は67%。その副作用で、生活に支障があると答えた患者は42%であった。過去1ヶ月間以内の飲み忘れについて聞いたところ、飲み忘れのなかった患者は70%。飲み忘れが1回あった患者は16%、飲み忘れが2回あった患者は8%であった。これを各患者の服用回数を基に服薬率を算出したところ、服薬率100%の患者は70%、95%以上の患者は28%、95%未満の患者は1%であった。服薬を続けるための条件について、順位をつけて3つまで回答を求めたところ、「自分の意志」をあげる患者が最も多く、次いで「服薬を習慣化する」「規則正しい生活を送る」「薬の効果」と続いた。服薬を困難にする理由を聞いたところ、「薬を飲み続けねばならない」をあげる患者が最も多く、次いで「大きくて飲みにくい」、「他人の目が気になるが」上位を占めていた。新薬の登場で服薬回数や服薬における食事の影響が少なくなったものの、現在の抗HIV療法では服薬を一生継続しなければならない点が患者に最大のストレスを与えていた。服薬を困難にする理由を2002年に実施した同調査と比較したところ、薬剤の副作用や剤型の改善による、患者への負担が軽減している可能性が示唆された。

②平成18年4月の診療報酬改訂で新たに設置されたウイルス疾患指導料加算に関し、全国のエイズ拠点病院を対象に調査を行った。アンケート用紙の配布は371施設、回収は183施設で回収率は49.3%であった。配置されている職種で、ゼロ回答であった職種はMSWが36%と最も高く、次いで看護師32%、薬剤師26%でした。カウンセラーは自治体からの派遣を含めて52%がゼロ回答であった。加算申請は31施設(17%)で行われていた。申請していた施設の内訳を見ると、受診患者数50人以上の施設での取得は50%強と高い傾向を認めた。基準を満たしていない項目では、専従看護師をあげる施設が最も多く、約120施設であった。8施設から、施設基準取得に向けた取り組みを行っているとする回答が寄せられた。今回の施設基準導入によって、他疾患も含め、外来チーム医療の一層の充実に向けた取り組みが期待されると思われた。

③全国のエイズ拠点病院に対し3年にわたってアンケート調査用紙を配布し、各拠点病院における採

用、在庫、廃棄等について調査した。2006～2008年の毎年5月1日～5月31日までの期間に受診した患者の、抗HIV薬の組み合わせについて調査を行った。アンケート用紙の配布は371施設、回収は次の通り。2006年は201施設(54.2%)、2007年は226施設(61.2%)、2008年は235施設(63.3%)。各施設における抗HIV薬の薬剤部での採用率を薬剤別に検討・比較した。針刺し事故用に採用されているAZT, 3TC, NFVの採用率は高く、EFV, LPV/r, EZCの採用率は増加傾向にあった。各施設の在庫調査結果から、在庫金額等を算出した。調査全施設の総在庫金額は2006年が297,705,059円、2007年が321,816,945円、2008年が375,227,704円と年々増加傾向を認め、病院経営に及ぼす影響は年々大きくなるものと考えられた。しかし、患者1人あたりの在庫リスクは処方集約が進んだ影響を受け、2006年が114,194円、2007年が103,845円、2008年が82,942円と徐々に減少傾向を認めた。また、2年間に渡って各施設における薬剤廃棄状況について調査を行った。廃棄品目上位のAZT, 3TC, COM, NFVは針刺し事故用に購入した薬剤の廃棄ではないかと推察された。調査全施設での総廃棄金額は薬価ベースで2007年が約560万円、2008年が約950万円であった。これら薬剤廃棄の問題は、拠点病院がHIV診療を行う上での、阻害要因の一つになると思われる。抗HIV薬の組み合わせについて集計した。2006年の第一位はTDF, 3TC, EFV、第二位はTDF, 3TC, ATV, RTV、第三位はAZT, 3TC, EFVであった。2007年の第一位はTDF, 3TC, EFV、第二位はTDF, 3TC, EFV、第三位はTDF, 3TC, EFVであった。2008年の第一位はTDF, 3TC, EFV、第二位はTDF, 3TC, EFV、第三位はTDF, 3TC, EFVであった。2006年は多くの患者を診療する病院での1日1回処方が進み、2007年は1日1回処方が患者数の少ない病院に浸透し、2008年には全施設で新薬へのスイッチと合剤を含む処方の集約化が認められた。

④研究班が開設したホームページにHIV感染症の解説ページを設置し、情報提供を行った。また、ホームページで抗HIV薬の情報を提供した。さらに毎年新薬情報について情報を収集し、情報の更新を行った。

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等の現状調査を実施し、患者に必要な確かな薬剤情報提供のあり方と、より効果的な服薬支援について検討することを目的とする。

①抗HIV薬の服薬と副作用に関する調査

近年、抗HIV療法の進展はめざましく、Highly active anti-retroviral therapy (HAART) が主流となった1996年以降、HIV感染症患者の死亡率は急激に減少し、治療は飛躍的に改善したものの、現在治療に使われている抗HIV薬の作用は、ウイルスの増殖を強力に抑制するものであり根治療法ではない。現在の治療法では患者は一生、服薬継続する必要がある。抗HIV療法が成功するための服薬は、時間を守った100%に近い服薬率が求められる。さらに、中途半端な服薬は薬剤耐性を誘導し、薬剤によっては交差耐性の問題があるため、治療に失敗した後の薬剤選択等に影響する可能性は否定出来ない。确实

性を求められる抗HIV療法の服薬の問題は、患者に大きなストレスを与えている。

海外では患者と医師の視点の相違について、治療薬の服薬行動を維持する上での障害や、服薬アドヒアランスを維持するための方策について研究された先行研究が示されているが、国内において服薬と副作用に関する調査研究は少ない。本調査では患者が自覚する副作用と服薬率、抗HIV薬の服薬がもたらす生活への影響、服薬率、服薬を継続するための条件等について調査を行うことで、変化する患者ニーズを把握し、より効果的な服薬援助の方法について検討した。

②ウイルス疾患指導料加算に関する調査

平成18年4月の診療報酬改訂で、新たにウイルス疾患指導料加算が認められた。加算申請の現状と問題点を調査し、外来におけるチーム医療のあり方について検討することを目的にアンケート調査を実施した。

③拠点病院における抗HIV療法と薬剤関連調査