

201124005A

厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業

# HIV感染症及びその合併症の 課題を克服する研究

平成23年度 研究報告書

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長

白阪 琢磨

平成24年3月

厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業

# HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究

平成 23 年度 研究報告書

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長

白阪 琢磨

# 目 次

## ■ 総括研究報告

- 1 HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究…………… 7  
 研究代表者：白阪 琢磨（国立病院機構大阪医療センター HIV/AIDS先端医療開発センター長）

## ■ 分担研究報告

- 2 HIV 感染症治療の開始時期と治療終了指標に関する研究…………… 2 1  
 研究分担者：渡邊 大（国立病院機構大阪医療センター エイズ先端医療研究部 HIV 感染制御研究室）
- 3 治療終了のためのプロウイルス DNA 等臨床指標の開発に関する研究…………… 2 5  
 研究分担者：岩谷 靖雅（国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター）
- 4 抗 HIV 療法の実施状況と副作用調査に関する研究…………… 3 1  
 研究分担者：栞原 健（国立病院機構京都病院内科 薬剤科）
- 5 抗 HIV 療法のガイドラインに関する研究…………… 3 7  
 研究分担者：鯉淵 智彦（東京大学医科学研究所附属病院 感染免疫内科）
- 6 血友病患者における HIV 感染症の治療に関する研究…………… 4 1  
 研究分担者：西田 恭治（国立病院機構大阪医療センター 感染症内科）
- 7 HIV 検査相談所における HBV の分子学的研究…………… 4 5  
 研究分担者：杉浦 亙（国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター 感染免疫研究部）
- 8 HIV 関連リポデヒドロキシラーゼの抑制に関する研究…………… 5 1  
 研究分担者：秋田 定伯（長崎大学病院・形成外科）
- 9 HIV 感染患者における透析医療の推進に関する研究…………… 5 7  
 研究分担者：秋葉 隆（東京女子医科大学 腎臓病総合医療センター 血液浄化療法科）
- 10 診療連携システム開発に関する研究…………… 6 7  
 研究分担者：横幕 能行（国立病院機構名古屋医療センター 感染症内科）
- 11 エイズ看護の在り方に関する研究…………… 7 3  
 研究分担者：佐保美奈子（大阪府立大学 看護学部）
- 12 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…………… 8 3  
 研究分担者：廣常 秀人（国立病院機構大阪医療センター 精神科）

- 13 HIV 陽性者の心理学的問題の現状と課題に関する研究…………… 9 1  
研究分担者：仲倉 高広（国立病院機構大阪医療センター 臨床心理室）
- 14 セクシュアルヘルス支援体制のモデル開発と普及に関する研究…………… 1 0 5  
研究分担者：井上 洋士（放送大学 教養学部）
- 15 服薬アドヒアランスの評価法の開発に関する研究…………… 1 1 1  
研究分担者：加藤 真吾（慶應義塾大学医学部 微生物学・免疫学教室）
- 16 HIV 外来診療のあり方に関する研究…………… 1 1 7  
研究分担者：高田 清式（愛媛大学医学部附属病院 総合臨床研究センター・感染症内科）
- 17 長期療養者の受入れにおける福祉施設の課題と対策に関する研究…………… 1 2 1  
研究分担者：山内 哲也（社会福祉法人武蔵野会 八王子生活実習所）
- 18 長期療養患者のソーシャルワークに関する研究…………… 1 2 9  
研究分担者：小西加保留（関西学院大学 人間福祉学部）
- 19 長期療養看護の現状と課題に関する研究…………… 1 3 9  
研究分担者：下司 有加（国立病院機構大阪医療センター 看護部）
- 20 HIV 検査相談所における陽性告知からその後の当事者支援に関する研究…………… 1 4 5  
研究分担者：桜井 健司（特定非営利活動法人 HIV と人権・情報センター）
- 21 ケースマネジメントスキルを使った行動変容支援サービスに関する研究…………… 1 4 9  
研究分担者：藤原 良次（特定非営利活動法人 りょうちゃんず）
- 22 HIV 陽性者の歯科診療の課題と対策…………… 1 5 7  
研究分担者：中田たか志（中田歯科クリニック）
- 23 若年層における HIV/AIDS 意識調査に関する研究…………… 1 6 1  
研究代表者：白阪 琢磨（国立病院機構大阪医療センター HIV/AIDS 先端医療開発センター長）  
研究協力者：小野田敦乙（株式会社エフエム大阪）  
井上 晃良（株式会社ツインプラネットマーケティング）
- 24 携帯を使った服薬支援“だ・メール”および検査予約システムの開発…………… 1 7 1  
研究代表者：白阪 琢磨（国立病院機構大阪医療センター HIV/AIDS 先端医療開発センター長）  
研究協力者：幸田 進（有限会社ビッツシステム）
- 25 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…………… 1 7 5  
研究分担者：栗原 健（国立病院機構南都病棟 薬剤科）  
研究協力者：湯川 真朗（有限会社キートン）

# 総括研究報告

## 1

## HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究

課題番号：H21-エイズ一般-005

研究代表者：白阪 琢磨（国立病院機構大阪医療センター HIV/AIDS 先端医療開発センター長）

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

岩谷 靖雅（国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター）

栗原 健（国立病院機構東京都病院 薬剤科）

鯉淵 智彦（東京大学医科学研究所附属病院 感染免疫内科）

西田 恭治（国立病院機構大阪医療センター 感染症内科）

杉浦 亙（国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター 感染・免疫研究部）

佐保美奈子（大阪府立大学 看護学部）

廣常 秀人（国立病院機構大阪医療センター 精神科）

仲倉 高広（国立病院機構大阪医療センター 臨床心理室）

中田たか志（中田歯科クリニック）

加藤 真吾（慶應義塾大学医学部 微生物・免疫学教室）

桜井 健司（特定非営利活動法人 HIV と人権・情報センター）

藤原 良次（特定非営利活動法人りょうちゃんず）

井上 洋士（放送大学 教養学部）

山内 哲也（社会福祉法人武蔵野会 八王子生活実習所）

小西加保留（関西学院大学 人間福祉学部）

下司 有加（国立病院機構大阪医療センター 看護部）

高田 清式（愛媛大学医学部附属病院 総合臨床研修センター・感染症内科）

秋田 定伯（長崎大学病院 形成外科）

秋葉 隆（東京女子医科大学 腎臓病総合医療センター 血液浄化療法科）

横幕 能行（国立病院機構名古屋医療センター 感染症内科）

### 研究目的

HIV 感染症は HAART によって医学的管理ができる慢性疾患となったが、HIV 感染症の治療の分野で克服すべき課題が山積している。本研究では A. 治療・合併症、B. ケア、C. 長期療養支援、D. 患者支援における課題の抽出と解決方法の提示を目的とし、最終年度に対策と提言を行う。

### 研究方法

目的達成のため今年度を実施した主な研究方法を次に示す。A-1) HIV 感染症治療の開始時期と治療終焉指標に関する研究（渡邊）：残存プロウイルス量測定系の開発。A-2) 治療終焉のためのプロウイルス

DNA 等臨床指標の開発に関する研究（岩谷）：新規臨床指標としてケモカイントロピズム解析系の検討。

A-3) 抗 HIV 療法の実施状況と副作用調査に関する研究（栗原）：拠点病院全施設に実態調査の実施。A-4) 抗 HIV 療法のガイドラインに関する研究（鯉淵）：主要英文誌や国内外学術集会での新知見を吟味しガイドラインの改訂。A-5) 血友病患者における HIV 感染症の治療に関する研究（西田）：自覚的副作用と服薬の QOL への影響等につき調査し血友病と非血友病の二群間での比較検討。A-6) HIV 検査相談所における HBV の分子学的研究（杉浦）：HIV、HBV 重複感染者の HBV の分子学的解析の実施。A-7) HIV 関連リポシトロフィーの治療に関する研究\*（秋田）：小動物を

用いたりポディストロフィーモデルでの検討。A-8) HIV 感染患者における透析医療の推進に関する研究  
 \* (秋葉) : 日本透析医学会施設会員の全施設に HIV 感染患者の受け入れの実態および意識調査を実施。  
 A-9) 診療連携システム開発に関する研究 (横幕) \* : 国立名古屋医療センターと他の施設間でネットを用いた診療連携システムモデルの構築。B-1) エイズ看護の在り方に関する研究 (佐保) : 看護研修の実施とアンケート調査。B-2) 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 (廣常) : 陽性者のメンタルヘルス調査、精神科診療施設への調査・介入の実態調査、精神科医向け研修会の開催、ハンドブックの作成。B-3) HIV 陽性者の心理学的問題の現状と対応に関する研究 (仲倉) : 初診患者の神経心理学的障害の実態調査、心理学的問題事例の多職種による事例検討、チーム医療に関するアンケート調査結果の分析と簡易な調査法の開発。  
 B-4) セクシュアルヘルス支援体制のモデル開発と普及に関する研究 (井上) : アドバンスコース研修会の試行、セクシュアルヘルス調査の質問項目案の抽出。  
 B-5) 服薬アドヒアランスの評価法の開発に関する研究 (加藤) : 毛髪を用いた薬剤濃度の測定系の開発。  
 B-6) HIV 外来診療のあり方に関する研究 (高田) : 地方の診療モデルとして愛媛県および四国の HIV 診療の実態調査。C-1) 長期療養者の受け入れにおける福祉施設の課題と対策 (山内) : 社会福祉施設従事者向けの HIV 陽性者受入れマニュアルの作成と研修プログラムの開発。C-2) 長期療養患者のソーシャルワークに関する研究 (小西) : 退院援助のための支援シート of の最終版の作成。政策提言のための要望書の作成。C-3) 長期療養看護の現状と課題に関する研究 (下司) : 6 地域で研修会を開催。全国訪問看護連絡協議会登録 3515 事業所の調査。全国拠点病院に自立困難な HIV 陽性者の現状調査。D-1) HIV 検査相談所における陽性告知からその後の当事者支援に関する研究 (桜井) : 平成 20 年度以降に実施した検査相談での要確認結果告知及び陽性告知の検討。D-2) ケースマネジメントスキルを使った行動変容支援サービスに関する研究 (藤原) : CMP 基礎研修、ケースマネージャー (CM) 育成研修の実施、HP での広報、CMP 研修マニュアルを作成。D-3) HIV 陽性者の歯科診療の課題と対策 (中田) : 地域行政や歯科医師会等に歯科

診療所受診ニーズの認知と受診実現の働きかけ。陽性者の歯科受診ニーズ調査の実施。その他、携帯を用いた服薬支援ツールの改良および検査予約システム開発、HIV 治療の薬剤情報提供ホームページの開発。(※は今年度開始。)

#### (倫理面への配慮)

研究実施で、疫学研究に関する倫理指針を遵守した。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。

#### 研究結果

今年度の主な結果を以下に示す。A-1) 良好な再現性で残存プロウイルス量の測定系を開発した。残存プロウイルスで APOBEC-type G→A の変異を認めた。A-2) 臨床検体のトロピズムを判定した (564 検体/602 症例)。一部、血漿ウイルス RNA と プロウイルス DNA 間で不一致があった。A-3) 在庫金額の総額と施設あたりの平均金額は過去 2 年と同様の傾向であった。各施設の処方傾向は受診患者数の多寡に依らない傾向が認められた。院外処方箋発行率は約 20% から 25% に増加した。A-4) ガイドライン改訂作業を進めた。A-5) 血友病患者群では過去に長期服用した d 剤との関連が推定されるの副作用が多い傾向があった。A-6) HIV、HBV 重複感染者の HBV の分子学的解析を実施した。A-7) 小動物のリポディストロフィーモデルで幹細胞を含む脂肪由来細胞移植の有用性と安全性を検討した。A-8) 全国 4000 施設に無記名調査票を 12 月に送付し、現在、回収中である。A-9) 国立名古屋医療センターと他施設間でネットを用いた診療連携システムモデルを構築した。B-1) 86% が研修目標を「達成、ほぼ達成」できたと回答し、「自分の職場で HIV 陽性者のケアの準備をしたいと思う」が受講前の 25% から受講後に 78% に増加した。B-2) HIV 陽性者の方が精神障害罹患率は高く、特に飲酒など薬物関連障害であった。全国の精神科入院施設への調査結果から HIV 感染症患者の診療協力施設リストを作成し、HIV 感染症診療拠点病院に配布した。精神科医向け研修会を開催。研究成果を基にハンドブックを作成した。B-3) 今年度 10 ヶ月間で 52 名で神経心理学的検査を実施。17%~33% に障害を示唆。チーム医療の充実には MSW やカウンセラーをチームの

一員として承認、定期的カンファレンスの開催の2つが有意であった。簡易版作成のため重要項目を抽出した。B-4) ベーシックコースの有用性を検討し、アドバンスコースのプログラムを一部試行した。量的調査項目候補案を面接調査から抽出した。B-5) 毛髪を用いPIなどの濃度測定系を構築した。B-6) 調査から外来診療の実態把握と愛媛県の病院間連携が図られ、診療マニュアルを作製できた。C-1) 全国社会福祉協議会を通じ約7500の社会福祉法人の経営層にマニュアルを配布した。マニュアルを用いた研修やその他の研修教材開発を行った。C-2) 支援シートの最終版を完成し配布した。C-3) 今年度の研修参加者199名。全国調査結果では受け入れ意識には、初年度と大きな変化は認めなかったが、研修会参加群では受け入れ可能が有意に高かった。調査で全国に最低で264名の自立困難HIV陽性者が存在し、約半数は在宅療養を受け、約2割は短期間で転院を繰り返していた。D-1) 検査相談の実施281回、受検者11,308名、要確認62名、陽性57名について状況などを分析した。D-2) CMP基礎研修、CM育成研修を実施し新規4名のCM(うち陽性者3名)を育成した。CM研修マニュアルを作成した。D-3) ニーズ調査研究を倫理委員会で審査、承認され、現在、アンケートを実施、回収中。その他、携帯を用いた服薬支援ツールの改良および検査予約システム開発、HIV治療の薬剤情報提供ホームページの開発を行った。

## 考察

残存プロウイルス量測定、トロピズムアッセイ、毛髪薬剤濃度測定などの系の開発にある程度成功した。臨床的有用性を含めた検討は今後も必要と考えた。種々の調査からそれぞれの実態と問題点が明らかになった。研究成果に基づき、治療ガイドラインとチーム医療マニュアルの改訂、受入支援マニュアルの作成、各種ハンドブックなどを作成できた。有用性が認められた研修の実施には今後の検討が必要と考えた。その他、多くの研究から重要な結果が得られた。

## 自己評価

### 1) 達成度について

当初計画を概ね実施でき目的を達成できた。

### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究はHIV感染症治療の現時点での課題を明らかにし、その対策につき検討を行うものであり、必要性は高い。種々の測定の開発に取り組み、いずれも学術的意義も高く、国際的にも新規性が高い。治療のガイドライン改訂、外来チーム医療マニュアル改訂、施設の受け入れマニュアル作成など、いずれも重要であり、社会的意義も大きいと考える。本研究は学術的・国際的・社会的意義が高いと考える。

### 3) 今後の展望について

これまでの研究結果を踏まえさらに研究を深める。

## 結論

HIV感染症の治療と関連分野(治療・合併症、ケア、長期療養支援、患者支援)で克服すべき課題を抽出し現状を分析、検討した。ほぼ計画通りに研究を実施できた。

## 健康危険情報

該当なし

## 知的所有権の出願・取得状況

該当なし

## 研究発表

### 研究代表者

白阪琢磨

Yoshino M, Yagura H, Kushida H, Yonemoto H, Bando H, Ogawa Y, Yajima K, Kasai D, Taniguchi T, Watanabe D, Nishida Y, Kuwahara T, Uehira T, Shirasaka T Assessing recovery of renal function after tenofovir disoproxil fumarate discontinuation Journal of Infection and Chemotherapy, Online FirstTM, 2011



Shirasaka T, Tadokoro T, Yamamoto Y, Fukutake K, Kato Y, Odawara T, Nakamura T, Ajisawa A, Negishi M Investigation of emtricitabine-associated skin pigmentation and safety in HIV-1-infected Japanese patients *Journal of Infection and Chemotherapy* 2011(17):602-608, 2011

## 研究分担者

渡邊 大

Watanabe D, Ibe S, Uehira T, Minami R, Sasakawa A, Yajima K, Yonemoto H, Bando H, Ogawa Y, Taniguchi T, Kasai D, Nishida Y, Yamamoto M, Kaneda T, Shirasaka T. Cellular HIV-1 DNA levels in patients receiving antiretroviral therapy strongly correlate with therapy initiation timing but not with therapy duration, *BMC Infect Dis.* 11:146, 2011

岩谷靖雅

Kitamura S, Ode H, Iwatani Y. Structural features of antiviral APOBEC3 proteins are linked to their functional activities. *Frontiers in Microbiology* 2:258, 2011

栗原 健

Yoshino M, Yagura H, Kushida H, Yonemoto H, Bando H, Ogawa Y, Yajima K, Kasai D, Taniguchi T, Watanabe D, Nishida Y, Kuwahara T, Uehira T, Shirasaka T: Assessing recovery of renal function after tenofovir disoproxil fumarate discontinuation. *J Infect Chemother.* 2011 Oct 4.

鯉淵智彦

Fujisaki S, Yokomaku Y, Shiino T, Koibuchi T, Hattori J, Ibe S, Iwatani Y, Iwamoto A, Shirasaka T, Hamaguchi M, Sugiura W. Outbreak of infections by hepatitis B virus genotype A and transmission of genetic drug resistance in patients coinfecting with HIV-1 in Japan. *J Clin Microbiol.* 2011. 49(3):1017-24.

Koga M, Koibuchi T, Kikuchi T, Nakamura H, Miura T, Iwamoto A, Fujii T. Kinetics of serum  $\beta$ -D-glucan after *Pneumocystis pneumonia* treatment in patients with AIDS. *Intern Med.* 2011;50(13):1397-401.

西田恭治

矢倉裕輝、櫛田宏幸、吉野宗宏、米本仁史、小川吉彦、坂東裕基、矢嶋敬史郎、笠井大介、谷口智宏、渡邊大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨、栗原健、Darunavir の 1 日 1 回投与法におけるトラフ濃度と副作用に関する検討。第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2010 年 11 月

中田たか志

中田たか志、澤悦夫、鈴木治仁、花岡新八、東京 HIV デンタルネットワークに参加する歯科医師およびスタッフを対象にした、HIV 陽性者歯科診療に関するアンケート調査によるスタッフの意識と風評被害の実態。第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2011 年 11 月

高田清式

Honda M, Ishisaka M, Ishizuka N, Kimura S, Oka S and Takada K (behalf of Japanese Anti-HIV-1 QD Therapy Study Group). Open-Label Randomized Multicenter Selection Study of Once Daily Antiretroviral Treatment Regimen Comparing Ritonavir-Boosted Atazanavir to Efavirenz with Fixed-Dose Abacavir and Lamivudine. *Intern Med* 50: 699-705, 2011

佐保美奈子

古山美穂、佐保美奈子、豊田百合子、畑井由美子、泉柚岐、飯沼恵子、澤口智登里、熊谷祐子、下司有加、エイズ看護及び教育に対する看護管理者のニーズ。日本看護学会論文集：(掲載決定)、2012 年

古山美穂、佐保美奈子、豊田百合子、畑井由美子、泉柚岐、飯沼恵子、澤口智登里、熊谷祐子、下司有加、エイズ看護及び教育に対する看護職者のニーズ。日本看護学会論文集：(掲載決定)、2012 年

廣常秀人

大谷ありさ、仲倉高広、安尾利彦、森田眞子、藤本恵里、倉谷昂志、宮本哲雄、西川歩美、下司有加、治川知子、東政美、今井敏幸、白阪琢磨、廣常秀人、初診時から1年後のHIV感染症者のメンタルヘルス。第25回日本エイズ学会学術集会・総会、2011年11月

仲倉高広

仲倉高広、チーム医療。『心理臨床事典』日本心理臨床学会編、丸善出版、2011年7月

Nakakura T, Yasuo T, Otani Y, Shimoji Y, Shirasaka T: Neuropsychological impairments in patients infected with HIV in Japan, ICCAP 10th, Busan KOREA, 2011年8月

小西加保留

清水茂徳、磐井静江、小西加保留、要介護状態にあるHIV陽性者を支える地域の社会資源・制度の課題ーエイズ拠点病院ソーシャルワーカーへの実態調査からー。医療社会福祉研究(20):2012年、掲載予定

小西加保留、石川雅子、関矢早苗、山田由紀、武田謙治、小澤あかね、井上洋士、白阪琢磨、「退院援助困難事例のための支援シート」に関する研究。第25回日本エイズ学会、東京、2011年11月

下司有加

下司有加、血友病保因者である女性が抱える心理社会的問題。第8回血友病看護フォーラム(旧名称:血友病看護研究会)、群馬、2011年11月

藤原良次

藤原良次、早坂典生、橋本謙、山縣真矢、間島孝子、太田裕治、坂本裕敬、羽島潤、白阪琢磨、ケースマネジメントスキルを使った行動変容支援サービスに関する研究。第25回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2011年11月

井上洋士

井上洋士、HIV陽性者のセクシュアルヘルス-研修会開催を主軸とした研究プロジェクトの取り組みを通して。日本エイズ学会誌(13):125-131、2011年

井上洋士、村上未知子、有馬美奈、大野稔子、岡野江美、豊島裕子、岡本学、安尾利彦、白阪琢磨、「HIV陽性者のセクシュアルヘルス支援のための研修会」の5年間の経緯ー参加者によるプログラム評価の比較分析を主軸として。第25回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2011年11月

山内哲也

山内哲也、社会福祉施設におけるHIV陽性者の受入れ課題と対策ー施設長のフォーカスグループインタビューによる課題探索。2011年、査読中

山内哲也、福祉施設におけるHIV陽性者の受け入れに関する要因とプロセス。第21回日本医療福祉学会、京都、2011年9月

桜井健司

大郷宏基、塩入康史、大釜正希、伊藤葉子、右田麻里子、桜井健司、川添昌之、石神互、サンサンサイト検査・相談室におけるHIV即日検査の受検者動向2010。第25回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2011年11月

秋田定伯

Akita S, Yoshimoto H, Akno K, Yamashita S, Hirano A. Early experiences with stem cells in treating chronic wounds. Clin Plast Surg. in press, 2011

秋葉 隆

Hasegawa T, Bragg-Gresham JL, Pisoni RL, Robinson BM, Fukuhara S, Akiba T, Saito A, Kurokawa K, Akizawa T, Changes in anemia management and hemoglobin levels following revision of a bundling policy to incorporate recombinant human erythropoietin. Kidney International

79(3):340-6, 2011 Feb. [Journal Article.  
Research Support, Non-U.S. Gov't]

加藤真吾

須藤弘二、吉野宗宏、栞原健、白阪琢磨、加藤真吾、LC-MS/MS を用いた毛髪中および血液中の抗 HIV 薬の定量。第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2011 年 12 月

杉浦 互

渡邊綱正、横幕能行、今村淳治、杉浦互、田中靖人、HBV 新規感染における HIV 重感染の影響についての検討。第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2011 年 11 月

横幕能行

横幕能行、鬼頭優美子、今村淳治、大出裕高、服部純子、伊部史郎、岩谷靖雅、杉浦互、HIV プロテアーゼ表現型検査法である VLP ELISA 法の実臨床への応用。第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2011 年 11 月

平成23年度 エイズ対策研究事業 研究成果発表会  
 場所：東京通信病院 管理棟 7階 大講堂 日時：平成23年2月17日

H21-エイズ一般-005

## HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究

(3年計画の3年目)

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感染症及びその合併症の課題を克服する研究 白阪琢磨 国立病院機構大阪医療センター

### 目的

HIV感染症治療、ケア、長期療養、患者支援における課題を明らかにし、  
 対策の提示と必要なら提言を行う

### 方法

治療・合併症	抗HIV療法の開始時期・終焉時期の臨床指標の開発	長期療養	受け入れにおける福祉施設の課題と対策
	抗HIV療法の実施状況と副作用調査		長期療養患者のソーシャルワーク
ケア	HIV重複感染例の分子疫学的解析	患者支援	長期療養看護の現状と課題
	HIV透析医療推進の調査		社会福祉施設の受け入れマニュアル

エイズ看護の在り方(認定看護)  
 心理的負担・精神医学的介入の必要性  
 陽性者の心理学的問題の現状と対応  
 服薬アドヒアランスの評価法の開発  
 セクシュアルヘルス支援体制のモデル開発  
 地域でのHIV外来診療の在り方

### 期待される効果

有効な抗HIV療法の実施、ケアの提供  
 健康状態改善と維持 薬剤耐性株出現の抑制 患者・家族等のQOLの改善  
 医療資源の有効配分と医療費の抑制  
 感染者あるいは国民の保健・医療・福祉の向上

HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究 白阪琢磨 国立病院機構大阪医療センター

## A. 治療・合併症

- HIV感染症治療の開始時期と治療終焉指標に関する研究(渡邊)
- 残存プロウイルス量測定系の開発
- 治療終焉のためのプロウイルスDNA等臨床指標の開発に関する研究(岩谷)
- 新規臨床指標としてケモカイントロピズム解析系の検討
- 抗HIV療法の実施状況と副作用調査に関する研究(栗原)
- 拠点病院全施設に実地調査の実施
- 抗HIV療法のガイドラインに関する研究(鯉淵)
- 抗HIV治療ガイドラインの改訂
- 血友病患者におけるHIV感染症の治療に関する研究(西田)
- HIV検査相談所におけるHBVの分子学的研究(杉浦)
- HIV関連リポタンパク質の発現に関する研究(秋田)
- HIV感染患者における透析医療の推進に関する研究(秋葉)
- 日本透析医学会施設会員の全施設にHIV感染患者の受け入れの実態および意識調査を実施。
- 診療連携システム開発に関する研究(横幕)\*

\*本年度が1年目の研究

HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究 白阪琢磨 国立病院機構大阪医療センター

## B. ケア

- エイズ看護の在り方に関する研究(佐保)
- 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(廣常)
- HIV陽性者の心理学的問題の現状と対応に関する研究(仲倉)
- セクシュアルヘルス支援体制のモデル開発と普及に関する研究(井上)
- 服薬アドヒアランスの評価法の開発に関する研究(加藤)
- HIV外来診療のあり方に関する研究(高田)

## C. 長期療養支援

- 長期療養者の受け入れにおける福祉施設の課題と対策(山内)
- 社会福祉施設従事者向けのHIV陽性者受け入れマニュアルの作成と研修プログラムの開発
- 長期療養患者のソーシャルワークに関する研究(小西)
- 退院援助のための支援シートの最終版の作成。政策提言のための要望書の作成。
- 長期療養看護の現状と課題に関する研究(下司)
- 6地域で研修会を開催。全国訪問看護連合協議会登録3515事業所の調査。  
 全国拠点病院に自立困難なHIV陽性者の現状調査。

HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究 白阪琢磨 国立病院機構大阪医療センター

## D. 患者支援

- HIV検査相談所における陽性告知からその後の当事者支援に関する研究(桜井)
- ケースマネジメントスキルを使った行動変容支援サービスに関する研究(藤原)
- CMP基礎研修、ケースマネージャー(CM)育成研修、CMP研修マニュアル作成。
- HIV陽性者の歯科診療の課題と対策(中田)

## その他

- 携帯を用いた服薬支援ツールの改良(忘れちゃダメール)
- 携帯による検査予約システム開発
- HIV治療の薬剤情報提供ホームページの開発

## A. 治療・合併症

HIV感染症の治療の開始時期と治療終焉指標に関する研究 渡邊大 (独) 国立病院機構大阪医療センター

### 新臨床指標：残存プロウイルス量の意義

臨床指標としての残存プロウイルス量 まとめ

- TaqMan PCR法の改良を行い、感度の改善が得られた。
- TaqMan PCR法とボワン分布法を組み合わせることでより、再現性の問題も改善された。
- 上記より、長期観察が可能な測定系が完成した
- 13例中4例のプロウイルスのシーケンスにAPOBEC-type G-to-A mutationによると考えられるnonsense変異を認め、1例はAPOBEC-type hypermutationに相当した。
- 残存プロウイルス量に加え、質的評価も必要と考えられた。

Figure 3 HIV-1 DNA levels in patients in whom the therapy was initiated during the chronic phase (chronic) or before seroconversion (before SC). The Wilcoxon test was used for statistical analysis.

Pre-publication history  
 Highly accessed Open access

**Cellular HIV-1 DNA levels in patients receiving antiretroviral therapy strongly correlate with therapy initiation timing but not with therapy duration**  
 Dai Watanabe\*, Shiro Ibe, Tomoko Uehira, Rumi Minami, Atsushi Sasakawa, Keishiro Yajima, Hitoshi Yonemoto, Hiroki Bando, Yoshihiko Ogawa, Tomohiro Taniguchi, Daisuke Kasai, Yasuharu Nishida, Masahiro Yamamoto, Tsuguhiko Kaneda and Takuma Shirasaka  
 Watanabe et al. BMC Infectious Diseases 2011,11:146

治療終焉のためのプロウイルスDNA等臨床指標に関する研究 岩谷靖雄 (独) 国立病院機構名古屋医療センター

### トロピズム判定

### 結果

判定	TROPISM		両者から判定
	RNA	DNA	
R5	444	357	481
X4	70	77	83
R5(R)/X4(D)	-	-	-
X4(R)/R5(D)	-	-	-
合計	514	434	564

検体: 602 FALSE POSITIVE RATE 5%

### 結果

- 602検体から564症例(93.8%)のトロピズムを判定できた。
- vRNAとproviral DNA指向性結果は、85%(481件)と83.1%(469件)がR5指向性であった。
- proviral DNA サンプルからの指向性検査は有効であることが示唆された。



### HIV感染者における透析医療の推進に関する研究

秋篠隆  
東京女子医科大学

#### 透析医療における標準的透析操作と院内感染予防に関するマニュアル (初版・改訂版・改訂第2刷、3訂版)

厚生労働科学研究補助金  
医薬安全総合研究事業  
分担研究  
「透析に関する院内感染対策」

協力  
日本透析医学会  
日本透析学会  
日本臨床工学会  
日本腎不全看護学会

平成11、15、16年、20年発行

全園透析施設 3802 施設にアンケート発送→回収1552 施設(40.8%)

・受け入れ経験「あり」94 施設(6.2%)  
実施患者数は 89 名(60 施設、各施設17名、平成23年11月現在)  
今後「受け入れる」89 施設(74.2%)  
「難しい」23 施設

・受け入れ経験「ない」施設 1434 施設(93.8%)  
今後の方針  
「紹介があれば受け入れる方針である」227 施設(15.7%)  
「今後、受け入れを検討する」145 施設(10.1%)  
「受け入れることは難しい」176 施設(53.6%)  
「受け入れがたい理由」  
「HIV 陽性者専用のベッドが確保できない。」  
「HIV 陽性者の対応手続が整っていない。」  
「透析中に急変した際のバックアップ体制が得られないの心配」  
⇒公的な援助なしに民間施設が HIV 患者を受け入れるには多くの課題があることが明らかになった。

## B. ケア

### 診療連携システム開発に関する研究

横幕能行  
国立名古屋医療センター

名古屋医療センター  
✓重症発症者の診療  
✓カウンセラーセンター

東名古屋病院  
✓リハビリ  
✓結核

#### 急性期対応等

1. 多科連携を要する重症患者の治療
2. 薬剤耐性HIV感染症例の治療再構築
3. コメディカルスタッフによる診療支援

#### 問題点

1. 名古屋市内ではあるが、病院間の移動に公共交通機関で片道1時間以上を要する。
2. 東名古屋病院の診療科が名古屋医療センターに比べると少ない。
3. 東名古屋病院にHIV感染者診療の経験豊富なコメディカルスタッフが少ない。

#### Telecommunicationの導入効果

1. 医療者、患者、患者家族が移動することなく、情報交換、共有および医療上の対応が可能。
2. 東名古屋病院の医療スタッフの診療経験の蓄積。
3. 入院院、退院後の外来移行時に、継続的かつ密接な情報交換が可能。

#### 亜急性期対応

1. 発症後初期のリハビリ
2. 施設入所前の待機入院
3. 結核排菌患者の入院治療

今後の展望  
[1] カウンセラー派遣制度との連携  
発症期、名古屋市内で遠慮センター制度が復活、他の医療機関、行政機関と連携し、カウンセラーの活動支援などを実施。  
[2] あいち医療連携システム等との連携  
愛知県の遠隔診療事業や発症後初期の医療機関と連携し、外国人感染者の診療支援等を実施。  
[3] 地域医療支援のための連携  
愛知県で初めてHIV感染者診療を行っているクリニックの診療支援。

### エイズ看護の在り方に関する研究

佐佐美奈子  
大阪府立大学看護学部

#### 2009年度(調査・課題の解剖)

- 多様性トレーニング研修(283名)
- HIV陽性者、拠点病院看護士、助産師、NGO代表
- 班会議 大阪府感染症対策課
- プロック拠点病院のエイズ看護担当者
- 大阪府看護協会理事等での講演(白飯、佐保)
- 講演会「私とエイズ」
- DVD「本気でCOMING/制作」

#### アンケート調査

「エイズ看護についての意識調査」  
対象者: 大阪府内の医療機関107施設の看護管理者・看護職  
配布(通) 看護管理者155、看護職3922、計4077  
回収: 管理者106(68%)、看護職2268(58%)、計2374(58%)  
調査内容: エイズ看護に関する意識、方法、郵送による配布と回収

看護職(看護職としてのみ統計処理)

2010年度(データ収集・解析)

- インタビュー調査  
- HIV/エイズ看護のエキスパートが感じるやりがいと苦労
- アンケート調査 対象: 看護管理者 看護者  
- エイズ看護についての認識
- DVDを使用した研修会、講演会、ワークショップ
- HIV予防教育リーダー研修(10月に3日間のプログラム)
- 府内高校への出前講義の実施
- 日本看護協会・厚生労働省に出向き、認定看護師の新たな分野(セクシュアルヘルス認定看護師)に関する情報収集

2011年度(解決策提示・提言)

- 国立国際医療センター 1日研修(佐保)
- DVD配布  
大阪府保健所、大阪市保健所、広島市保健所6か所
- エイズ対策員、看護対象者の研修会
- HIVサポーターリーダー研修(7月と10月に3日間のプログラム)
- 大阪府内高校への出前講義の実施
- 日本看護学会、日本エイズ学会で研究発表

看護管理者 N=106

看護職 N=2268

Q. HIV/AIDSについては、それに関する教育や研修を受けた看護職が対応すべきだと思うか?

対応すべき: 92 (87%)  
そうは思わない: 14

### 研究班ホームページの運用と開発

http://www.haart-support.jp/

湯川真朝  
有限会社キートン

訪問数推移 (1ヶ月ごと)

2011年4月の訪問数/ページビュー

訪問者: 15,000  
ページビュー: 45,000

閲覧上位コンテンツ

抗HIV治療ガイドライン	15,942	27,111
HIVについて	14,722	27,111
治療法について	12,000	27,111
CD4陽性リンパ球数の数	11,000	27,111
病状から体を守る免疫	10,000	27,111
HIVに感染すると	9,000	27,111
薬剤耐性HIVとは	8,000	27,111
抗HIV薬について	7,000	27,111
CCRS回書案	6,000	27,111
逆転写酵素阻害薬	5,000	27,111

役に立たなかった 6%  
一部役に立った 10%  
役に立った 84%

### エイズ看護の在り方に関する研究

佐佐美奈子  
大阪府立大学看護学部

#### HIVサポーター養成研修

第1期 平成22年10月28～30日 17名  
第2期 平成23年7月28～30日 11名  
第3期 平成23年10月27～29日 10名

診療拠点病院以外の看護職のボトムアップ

初期対応  
HIV予防啓発  
ライフスタイルに沿ったセクシュアル教育

第2段階  
エイズ看護のエキスパートの養成  
認定看護師同等の教育内容、資格保障  
学会認定などを検討

拠点病院での看護

課題と展望

- 診療拠点病院以外の看護職も、HIV感染予防啓発やHIV陽性者の支援、HIV抗体検査や感染告知場面での初期対応などが期待されている。
- 今後も、看護職を対象にした、研修や講演会を継続して開催し、HIV/AIDS看護のボトムアップを図ることが大切である。

### 研究班ホームページの運用と開発

http://www.haart-support.jp/

湯川真朝  
有限会社キートン

サイト全体のアンケート  
2006年6月～2011年11月24日  
おくりガイドで役に立った内容はどれですか?

総数: 83件

推奨処方エビデンスとなる臨床試験  
2009年7月15日から

症状から探す重大な副作用  
薬別 問い合わせ数

薬別 問い合わせ数 (上位20)

症状別 問い合わせ数 (上位20)

### 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

廣常秀人  
国立病院機構大阪医療センター

#### 研究目的と方法

- HIV感染症患者のメンタルヘルス、精神疾患罹患率、心理的課題を明らかにすること
- 研究① 文献レビュー
- 研究② メンタルヘルスクリーニング検査による追跡調査 (国立大阪医療センター)
- 研究③ 精神医学的介入を促進すること
- 研究④ 精神科施設へのアンケート調査
- 研究⑤ 精神科医の研修会の開催
- 研究⑥ 精神科受診促進の小冊子作成
- 研究⑦ 心理的支援を促進すること
- 研究⑧ 精神科施設での心理的援助経験
- 研究⑨ 心理的現場での課題抽出調査

#### 研究③ アンケート調査

対象: 各都道府県の精神保健福祉センターが有するリストに掲載されている精神科診療施設 (総合病院精神科、専門精神科病院、クリニックなど計6376施設)

方法: 自己記入式(代表医師1名が記入)、郵送法  
回収: 1255 (有効回収率: 19.7%)

その他: 64 (5.1%)  
臨床科: 719 (57.3%)  
総合病院: 256 (20.4%)  
クリニック: 213 (17.0%)

今後の診療可能性

診療は可能: 525 (42.3%)  
診療は不可: 326 (26.3%)  
不明: 128 (10.3%)  
わからない: 276 (22.2%)

今後の研修会参加希望

参加希望: 975 (78%)  
参加しない: 276 (22.2%)

診療にかけたの心配・不安 n=1255、複数回答

HIV感染者の診療経験あり群における診療に至った経路

医師からの患者からの紹介: 54  
医師からの紹介のみ: 51  
医師からの紹介から紹介: 32  
HIV診療施設から紹介: 17  
他の精神科診療施設から紹介: 149  
その他: 30

#### 研修会の実施

東京: 2012年1月21日(土) 43名  
大阪: 2012年2月11日(土) 30名



### 長期療養者の受け入れに関する福祉施設の課題と対策

山内哲也  
社会福祉法人武蔵野会

**I. <<いきなりのエイズ>>** [遠い距離感] [単刀直入な受入要請] [負のイメージ]

**II. <<現場の棚卸と整理>>** [未知との遭遇] [社会資源の探索と開示] [リスク特定] [距離感の狭い]

**III. <<社会的使命による原動力>>** [社会的使命の重視] [内容的差別観の気づき] [合理的な受入基準]

**IV. <<場の立ち上げと現場の納得>>** [場を立ち上げる] [構えと働きを伝える] [現場の納得]

**V. <<サービスを構造化する>>** [安定する支援体制] [視点の転換] [主体性の回復]

図1. HIV陽性者の福祉施設の受け入れの全体プロセス

HIV陽性者の受け入れマニュアルを全国社会福祉協議会の社会福祉法人経営者協議会を通して全国7000法人に配布  
マニュアルを使用した啓発活動へ

研修プログラムの検討  
これまでの研究成果から研修・教育の重要性が示唆された HIV/AIDSの基本的知識の理解をはじめ、HIV陽性者を自分たちの領域対象者であるという認識を強化していく必要がある

### 長期療養者の受け入れに関する福祉施設の課題と対策

山内哲也  
社会福祉法人武蔵野会

社会福祉施設で働くみなさんへ

HIV/AIDSの正しい知識

http://www.hachiouji-seikatsu.com/public\_info/hivmanyuaru.pdf

### 自立困難なHIV陽性者の看護に関する研究

下司有加  
(独) 国立病院機構大阪医療センター

3. 要介護状態にあるHIV陽性者看護に関する研究

全府拠点病院での自立困難陽性者の現状把握  
「自立困難」：後遺症や残存する症状によって日常生活で自立した生活が困難で、生活の一部ないしは全てにおいて他者の介入が必要な状態。

1. 質問紙郵送 回答あり 186施設(49%)  
回答なし 27施設(7%)

2. 電話聴取 回答あり 167施設(43%)  
回答なし、返事待ち 27施設(7%)

自立困難となった理由

中間結果  
自立困難なHIV陽性者の総数は264名であった。その中で、血液製剤由来HIV陽性者は35名であった。

### D. 患者支援

### 長期療養者のソーシャルワークに関する研究

小西加保留  
関西学院大学

研究II 「HIV陽性者を支える地域の社会資源・制度に関する実態調査」

研究目的

研究I 退院援助困難事例のための支援シートに関する研究シートを作成し配布へ。

研究II HIV陽性者を支える地域の社会資源・制度に関する実態調査→要望書をまとめた

研究III 市民主体の地域啓発活動→エンパワメントに資する具体的な指標の抽出に対して支援を行った。

### HIV検査相談所における陽性告知からその後の当事者支援に関する研究

横井健司  
NPO法人 HIVと人権・情報センター

●1年目と2年目の研究

(1) 1年目の研究テーマ  
1) 当事者視点に立った効果的な検査相談  
2) 当事者視点での有効な告知のあり方  
3) 当事者視点に立った必要な支援のあり方

(2) 2年目の研究テーマ  
ハリスケ行為経験者が検査相談より受けやすくなるための工夫について検討

●3年目の研究  
(1) テーマ HIV即日抗体検査における要確認結果告知及び陽性告知のあり方・工夫についての検討  
(2) 対象 2008年4月～2011年11月までにJHCCが実施した検査相談における「要確認告知」及び「陽性告知」例検査261回、受検者11,308件、要確認62件、陽性57件  
(3) 方法  
1) 実施記録から当事者の様子や状況を確認  
2) 当事者(一部)への聞き取りを実施  
3) 告知について検討  
4) より良い告知のあり方・対応の工夫  
5) その後の支援について分析・検討

(4) 結果および考察  
1) 本人が感染リスクをどのように評価していたかによって、告知時の心理状態が大きく変わる傾向  
2) リスクを高く評価していた場合  
- 感染事実を比較受け入れやすい  
- 要確認の時点から結果の告知までの情報収集、今後について積極的な姿勢。  
- リスクを低く評価していた場合  
- 心理的ショックが大きい  
- 陽性告知でさらに大きなショック。  
- 感染事実を受け入れられない。  
HIV/AIDSの正しい知識の有無により、陽性告知時の心理状態が大きく左右されると考えられる。即日検査の場合、要確認の告知が、陽性告知時のショック(衝撃)を緩和する。

(5) 結論  
1) 気持ちの受け止めが最重要  
2) 受検者が結果を知る前に正しい知識を持つことが必要  
3) 検査を実施し結果を通知する側の意識・態度の大切さ  
4) マニュアル作成

### 自立困難なHIV陽性者の看護に関する研究

下司有加  
(独) 国立病院機構大阪医療センター

1. 訪問看護ステーションへの調査・介入

HIV陽性者の在宅支援のための訪問看護研修会

訪問看護ステーションへの介入

HIV陽性者の受け入れのアンケート調査  
全国の訪問看護ステーション計3513事業所

1) HIV陽性者の受け入れ経験

2) HIV陽性者の受け入れの可否(研修前)

3) HIV研修への参加希望

研修前後の比較

研修前: 受け入れ経験あり 0%, 研修あり 6%, 研修なし 94%

研修後: 受け入れ経験あり 10%, 研修あり 19%, 研修なし 71%

参加者 747名

研修前: 受け入れ可能 1%, 受け入れ不可 19%, 未記入 80%

研修後: 受け入れ可能 53%, 受け入れ不可 38%, 未記入 9%

### ケースマネジメントスキルを使った行動変容支援サービスに関する研究

藤原良次  
NPO法人 りょうちゃんず

目的 ケースマネジメントプログラム(CMP)は、HIV感染の有無に関わらず、自らの行動のありようによって健康を維持・向上させ、他人からの支援を受けるための行動変容を促すプログラムである。従って、HIV陽性者は感染予防や健康の生活の維持・向上を、感染不安ではHIVの正しい知識の理解、受検行動や感染予防行動の促進などによるHIV感染リスク低減を目指す。

1. CMP基礎研修の実施と検討

2. CMP育成研修の実施と検討

3. CMPサービスの実施

4. 研修マニュアルの作成

5. 結果

6. 結論



HIV陽性者の歯科診療の課題と対策		中田たか志 中田歯科クリニック
<p>1. 大阪府での取り組み</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・7月30日 愛知県尾北歯科医師会主催で、「HIV陽性者も診療可能な感染対策」を講演し、愛知県におけるHIV陽性者歯科診療ネットワーク参加を依頼。</li> <li>・愛知県では、HIV陽性者の歯科診療所受診のニーズをアンケート調査し、今後は、その結果を持って行政等に働き掛けることに軌道修正する。</li> </ul> <p>2. 愛知県での取り組み</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・6月4日、5日(土・日)名古屋市中で開催されたNLGRにブース出展とステージプログラムに参加。</li> <li>・NLGRに出展したブースで唾液によるRDテストを行い口腔内衛生の啓発とHIV陽性者の口腔衛生の重要性を啓発。</li> <li>・6月18日 LIFE 東海勉強会にてHIV陽性者の歯科受診の重要性につき講演。</li> </ul>	<p>7月30日 愛知県尾北歯科医師会主催で、「HIV陽性者も診療可能な感染対策」を講演し、愛知県におけるHIV陽性者歯科診療ネットワーク参加を依頼。 <p>3. 福岡県での取り組み</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・10月6日、7日に厚生労働省 平賀課長補佐と福岡県、福岡市、福岡県歯科医師会へ訪問。</li> <li>・行政には当研究の目的と行政としての協力依頼をし、意見を伺った。</li> <li>・福岡県歯科医師会では、当研究で大阪府愛知県での講習会の実績を紹介し、福岡県での協力を依頼。</li> </ul> <p>4. 結果</p> <p>現在当研究のサイト経由でネットワーク登録を完了した歯科医療従事者は</p> </p>	<p>12名(大阪8名、愛知1名、兵庫1名、奈良1名、京都1名)</p> <p>5. 結論</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・当初の目標であった大阪府と愛知県で「HIV陽性者歯科診療ネットワーク(HIV陽性者にHIV陽性者を受け入れる歯科診療所を紹介できるシステム)の年度内の構築は困難となった。</li> <li>・大阪府では今後、大阪府歯科医師会の協力を得られる可能性が高く、大阪府の協力も得られているので、大阪府でのネットワーク構築に期待。</li> <li>・福岡県では県歯科医師会で検討予定。</li> <li>・愛知県においては行政の協力が積極的な印象があり方針変更の検討を行った。</li> <li>・東京都のエイズ協力歯科診療所アンケートから、風評被害が現実にはない結果が得られている、今後、他の各種アンケート結果等も利用して講習会に生かしていく。</li> </ul>

HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究		白阪琢磨 国立病院機構大阪医療センター
<p>今年度の主な成果</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●抗HIV治療のガイドライン改訂</li> <li>●福祉施設の受入マニュアルの作成</li> <li>●ホームページでの情報提供</li> <li>●携帯による検査予約システムの開発</li> <li>●セクシュアリティ支援ナース(仮)の教育プログラム開発</li> <li>●臨床指標としてのプロウイルスDNA測定系の確立</li> <li>●各研修プログラムの開発</li> <li>●HIV陽性者支援の地域社会資源・制度に関する要望書</li> <li>●毛髪のアミノ酸量の測定系開発</li> <li>●重複感染例のHBVの分子疫学解析</li> <li>●訪問看護研修の有用性</li> <li>●自立困難症例の全数把握</li> </ul>	<p>実施</p> <p>実施</p> <p>実施</p> <p>実施</p> <p>実施中</p> <p>実施</p> <p>実施</p> <p>実施</p> <p>実施</p> <p>実施</p> <p>実施中</p>	
<p>HIV感染症の治療と関連分野(治療・合併症、ケア、長期療養支援、患者支援)で克服すべき課題を抽出し現状を分析、検討した。ほぼ計画通りに研究を実施できた。</p>		

# 分担研究報告

## 2

## HIV感染症治療の開始時期と治療終焉の指標に関する研究

研究分担者：渡邊 大 (国立病院機構大阪医療センター エイズ先端医療研究部 HIV 感染制御研究室)

研究協力者：上平 朝子 (国立病院機構大阪医療センター 感染症内科)

岡本瑛理子 (国立病院機構大阪医療センター エイズ先端医療研究部)

蘆田 美紗 (国立病院機構大阪医療センター エイズ先端医療研究部)

鈴木佐知子 (国立病院機構大阪医療センター エイズ先端医療研究部)

土肥 浩美 (国立病院機構大阪医療センター エイズ先端医療研究部)

## 研究要旨

【目的】抗 HIV 薬を複数用いる多剤併用療法 (highly active antiretroviral therapy; HAART) の登場によって、HIV 感染者の予後は改善した。一方で、薬剤の副作用や、治療開始時期や治療終焉の目安など、未解決の問題も残されている。今年度は (1) tenofovir (TDF) による血清ミトコンドリア CK (MtCK) 活性の上昇 (2) 治療開始時期および終焉時期の指標としての残存プロウイルス量について引き続き解析を行った。【方法】(1) TDF による加療を受けた症例もしくは加療が予定された症例に対して血清 MtCK 活性の定量を行い、投与後の変化や、投与期間や腎機能等との関連について解析した。(2) 血中 HIV-RNA 量が測定感度未満で維持されている症例を対象に、TaqMan PCR 法とポワソン分布法を組み合わせた残存プロウイルス量の測定を行った。また、プロウイルスのシーケンスを行った。【結果】(1) TDF の投与後、2 週間で血清 MtCK 活性は上昇し、1 ヶ月で定常状態となった。血清 MtCK 活性と TDF の血中濃度のトラフ値、血清 MtCK 活性と推定 GFR の間に有意な相関関係は認められなかった。(2) TaqMan PCR 法とポワソン分布法の結果の一致性は良好であった。APOBEC-type G-to-A mutation によると考えられるナンセンス変異を 13 例中 4 例に認めた。【考察】(1) TDF 投与による血清ミトコンドリア CK 活性の上昇の特徴が明らかになった。(2) 残存プロウイルス量については、量的な評価に加え、質的評価も必要であることが示された。

## 研究目的

複数の抗 HIV 薬を用いる多剤併用療法 (highly active antiretroviral therapy ; HAART) が 1990 年代の後半から登場したが、この治療法により、HIV 感染症はコントロール可能な慢性疾患となった。一方で、問題点も残されており、その一つが抗 HIV 薬による副作用である。慢性疾患となったため、長期の服薬に伴う毒性の蓄積といったものが懸念される。我々はこのような観点から、血清 creatine kinase (CK) 活性に注目した。平成 21 年度の成果として、tenofovir (TDF) 投与症例において血清 CK-MB が上昇していることを明らかにした。平成 22 年度において、ミトコンドリア CK (MtCK) の酵素活性を阻害する抗体を用いて解析を行い、TDF 投与症例において血清 MtCK 活性が上昇していることを示した。本年は、TDF 投与を受けた症例に注目して、TDF による MtCK

活性の上昇の特徴を明らかにすることを目的とした。

我々は、先行研究で残存プロウイルス量が臨床指標として有効か否かを検討し、その結果の報告を行った (D. Watanabe et al., BMC Infect Dis, 2011)。その報告において、残存プロウイルス量は、HAART 導入前の CD4 陽性 T リンパ球数と逆相関を示すこと、急性期での治療導入例では低レベルに維持されること、治療期間との関連性は低いことを示した。これらの観察からは、残存プロウイルス量が開始時期の検討および治療終焉の指標となりうることが示された。しかし、先行研究で用いた方法では、感度や再現性といった点に問題があったため、平成 21-22 年度で測定系の改良を行った。本年度は、これらの測定系による残存プロウイルス量の測定を引き続き行うとともに、プロウイルスのシーケンスを追加することによって、質的な評価についても検討を行っ

た。

## 研究方法

HAART が導入されている症例もしくは導入予定の 44 症例から検体を採取した。通常法である CK-MB 測定キットとミトコンドリア CK に対する阻害抗体を含んだ CK-MB 測定キットの 2 種類の測定を行い、その測定値の差を 2 で割ることによって MtCK 活性を算出した。抗 HIV 療法が導入され血中 HIV-RNA 量が感度未満で維持されている症例を対象とし、末梢血から CD4 陽性 T リンパ球を分離し、DNA を抽出した。精製した DNA を鋳型として、Lightcycler DX400 を用いて TaqMan PCR 法を用いてコピー数を決定した。また、ポワソン分布法を用いてコピー数を決定した。ダイレクトシーケンス法にて、HIV-DNA の配列の決定を行った。

### (倫理面への配慮)

各研究について、院内の倫理委員会に相当する受託研究審査委員会で倫理審査を行い、承認を取得した (承認番号 0819、0973)。この審査委員会で審査・受理された方法で研究を遂行し、具体的には文書での同意の取得や、検体処理やデータ管理の際の匿名化などを行った。

## 研究結果

まず、初回治療導入となった 5 症例に関して、治療開始前、治療開始 2 週間後、1 ヶ月後、3 ヶ月後、6 ヶ月後に検体を採取し、MtCK 活性を測定した。TDF を投与 2 週間後には、わずかな MtCK 活性の上昇を認めた。1 ヶ月後には投与前と比較して著明な上昇を認め (paired t test,  $p < 0.05$ )、以後定常状態となった。一方、TDF の投与を中止した 6 症例に対して MtCK 活性の変化を検討した。TDF の投与を中止し他の抗 HIV 薬に変更することで、MtCK 活性は全症例で低下を認めた (paired t test,  $p < 0.05$ )。以上のことから、TDF 投与によって MtCK 活性は上昇し、約 1 ヶ月の投与で定常となり、中止後に低下することが明らかとなった。次に、TDF が 60 日以上投与されている症例を対象に、他の臨床データとの関連性について検討した。TDF の血中濃度のトラフ値は腎機能に関連することが知られており、腎機能障害は、

TDF の副作用として最も解決すべき課題の一つである。そのため、CKMt 活性と TDF の血中濃度のトラフ値、推定 GFR の相関について検討した。TDF の血中濃度トラフ値と推定 GFR との間には有意な逆相関を認めた (図 1、回帰分析、 $p = 0.0119$ )。一方、MtCK 活性とこれら 2 つ測定値との間に有意な相関を認めなかった (図 2、回帰分析、それぞれ  $p = 0.442$ 、 $p = 0.375$ )。年齢や TDF の投与期間、AST や ALT、BUN、白血球数や血小板数といった臨床検査との関連についても検討したが、検索した限りでは MtCK 活性との間に相関を認める項目は認めなかった。

残存プロウイルス量の測定に関しては、抗 HIV 療法によって血中 HIV-RNA 量が測定感度未満で維持されている 33 症例を対象に測定を行った。まず、平成 21-22 年度に開発を行った TaqMan PCR 法による測定系とポワソン分布法の両者の測定値の比較を行ったが、良好な一致性を示しており (図 3)、測定が問題なく行われていることが確認された。次に 13 症例において、プロテアーゼ (PR) 領域 (1-99 番目のアミノ酸) および逆転写酵素 (RT) 領域 (1-240 番目のアミノ酸) のプロウイルスのシーケンスを行った。PR 領域の 2 カ所の tryptophan 残基 (W6 と W42)、RT 領域の 7 カ所の tryptophan 残基 (W24、W71、W88、W153、W212、W229 および W239) に注目した。13 症例中 4 例にナンセンス変異の出現を認めた。Mixed base つまりストップコドンと tryptophan の混在が計 7 カ所、ストップコドンが計 6 カ所、存在していた。そのうちの 1 症例は、PR 領域の W6\*、RT 領域の W71\*、W88\*、W153\*、W212\*/W、W229\*/W と、多数のナンセンス変異を有しており、APOBEC-type G-toA hypermutation を示した 1 症例と考えられた。

## 考察

本研究において、臨床所見と MtCK 活性との明らかな関連を見いだせなかった。TDF 投与によって特異的に MtCK の上昇が出現することから、TDF の血中濃度との正の相関関係を予想した。しかし、今回行った少数例の解析からは明らかな相関関係は見いだせなかった。TDF により MtCK の上昇の機序としては、2 つのメカニズムが推論される。ひとつは、TDF によりミトコンドリア障害がおこり細胞が破壊されることによる血液中への MtCK の漏出と、もうひとつが