

下に示す。

- ・腹部症状発現と体重減少が心配である。
- ・長期服用による副作用がこれからでてくるのか？すでに血圧の上昇などがそうなのか？気になります。
- ・長期の服用による影響
- ・薬の色や大きさを工夫できないか？大きくてオレンジや青などハデな色で人に目立ちやすく「何の薬？」とおどろかれることもある。
- ・薬の色、形が特異なため、人前では飲みづらい。
- ・一度服用をはじめてしまったら、やめられないというのは本当なのか。嘘の可能性があるなら押し付けないでほしい。
- ・私は、一時の気の迷いから服用を始めてしまったが、やめられるものならやめたい。一生薬を飲み続けるというのがどれだけストレスなのか医師は理解していないのでは？

考察

ウイルス量 50 コピー以下の患者が 84%であったことから、今回調査対象となった患者群の治療は良好に経過しているものと思われた。CD4 陽性細胞数は全体的に低い傾向にあったことから、治療開始時の CD4 陽性細胞数が低かったことが要因の一つであると思われた。長期にわたり HIV 感染症治療が良好に行われていても免疫機能の改善につながることの難しさが伺われた。患者が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で「手足のやせ」「乳酸値の上昇」「お腹が出る」は、過去に服用していた d 剤服用によると思われた。d 剤中止後も副作用の回復が見られていない状況が伺われた。「肝機能障害」「食欲不振」は、長期服薬による影響と思われた。95%以上の服薬率を保つ患者が全体の 97%であったことから、薬の飲み忘れについては大きな問題はないと思われた。服薬を続けるための条件では、自分の意志、薬の効果、服薬を習慣化、規則正しい生活、が上位を占め、医療従事者が患者の自己決定を尊重する姿勢の重要性が再認識された。服薬を困難にする理由では、薬を飲み続けねばならない、大きくて飲みにくい、他人の目が気になる、将来の副作用が心配、食後・食間に気をつかう、が上位を占めたことから、服薬継続に対する不安の大きさと、長

期の服薬によって服用方法が困難な患者の存在が伺われた。

薬剤の改善による負担は軽減し、将来に期待しているものの、血友病患者にとってその恩恵はまだまだ少なく、未だ過去に服用した薬剤の副作用や、現在服用している薬剤の副作用の問題が患者の負担となっている可能性があると思われた。

(倫理面への配慮)

調査用紙には個人情報を含まないことから、同意書の取得は行わず、アンケート調査用紙の返送をもって患者の同意を得たこととした。

結論

薬剤の改善による負担は軽減し、将来に期待しているものの、血友病患者にとってその恩恵はまだまだ少なく、未だ過去に服用した薬剤の副作用や、現在服用している薬剤の副作用の問題が患者の負担となっている可能性があると思われた。

健康危険情報

該当なし

知的財産権の出願・取得状況

該当なし

研究発表

口頭発表

栞原健、畝井浩子、佐藤麻希、高橋昌明、吉野宗宏、西田恭治、白阪琢磨、抗 HIV 薬の服薬と副作用等に関するアンケート調査結果（血友病患者と非血友病患者との比較）。第 65 回国立病院総合医学会、岡山、2011 年 10 月

7

HIV検査相談所におけるHBVの分子学的研究

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・免疫研究部部長）

研究協力者：藤崎誠一郎（元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
研究員（現国立感染症研究所インフルエンザセンター 研究官））

横幕 能行（国立病院機構名古屋医療センター 感染症科医長）

渡部 綱正（名古屋市立大学医学部附属病院 講師）

研究要旨

本研究では HIV-1 感染者における HBV の伝播状況を調べるために、HIV-1/HBV 重複感染者の HBV および HIV-1 のジェノタイプ解析を行った。2011 年 4 月から 2011 年 9 月までに新たに HIV-1 感染が診断された 108 例中 11 例（10.2%）に HBV の合併が認められ、その 87.5%がジェノタイプ A であった。過去に解析が行なわれた 45 例を精査し結果 2 例にジェノタイプ G の重複感染が確認された。を対象にジェノタイプ解析を行った。

研究目的

日本ではかつて、B 型肝炎ウイルス（Hepatitis B Virus: HBV）は主に輸血および母子感染によって伝播していた。しかし、これらの感染経路に対する予防策がとられた現在では、HBV 感染は減少しつつある。HBV は現在、性感染症として主に伝播しており、HIV-1 感染者の中には HBV に重複感染している例が散見される。本研究では HIV-1 感染者における HBV の伝播状況を調べるために、HIV-1/HBV 重複感染者の HBV および HIV-1 のジェノタイプ解析を行った。

が HBsAg 陽性であった（図 1）。

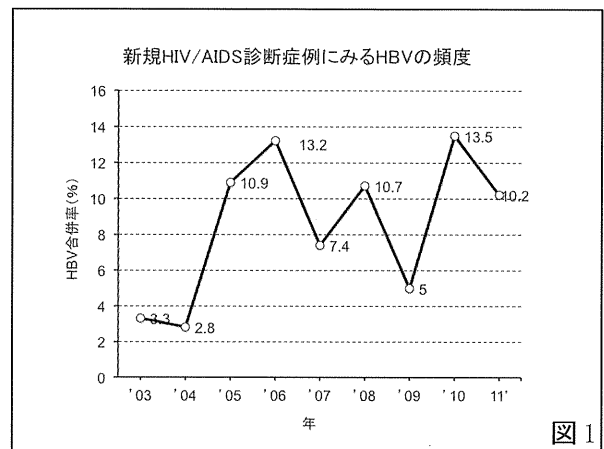


図 1

研究方法

(1) HBV ジェノタイプの判定

2011 年 4 月から 2011 年 9 月までに名古屋医療センターを受診した新規 HIV-1 診断症例 108 例を対象に HBV 感染重複感染の有無を確認し、それらを対象に EIA 法による HBV のジェノタイプ解析を行った。

(2) ジェノタイプ G 重複感染の探索

近年ジェノタイプ G の重複感染が北米、日本等で報告されており、平成 22 年度までの我々の施設における遺伝子配列による解析でジェノタイプ解析でも疑われる例が認められたのでその詳細を解析した。

11 例は全例日本人、男性、MSM で、年齢は 36 ±5 歳であった。11 例のうち 8 例について EIA 法による HBV ジェノタイプ検査が行なわれたが、7 例がジェノタイプ A、1 例がジェノタイプ C であった。

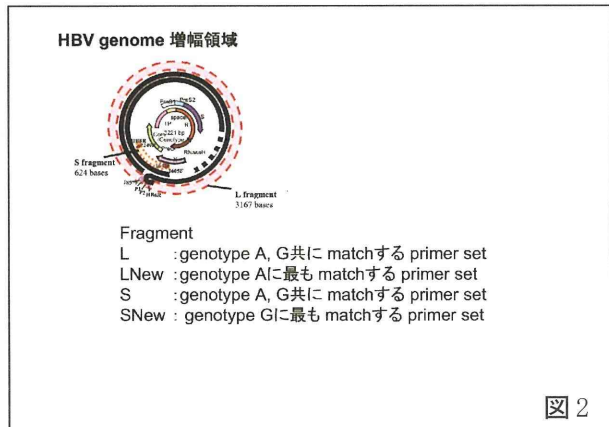
(2) 遺伝子解析が行なわれた 45 例中 2 例（4.4%）（HB-14, HB-28）にジェノタイプ G の重複感染が確認された。選択的にジェノタイプ G を増幅できるように新たにプライマーを設計（図 2）して解析を行なった結果 L-fragment S-fragment とともにジェノタイプ G の産物を得る事ができた（図 3）。但しいずれの症例においてもジェノタイプ G の全長配列を得る事は出来ず、組み換え体もしくは欠損株が疑われた。

研究結果

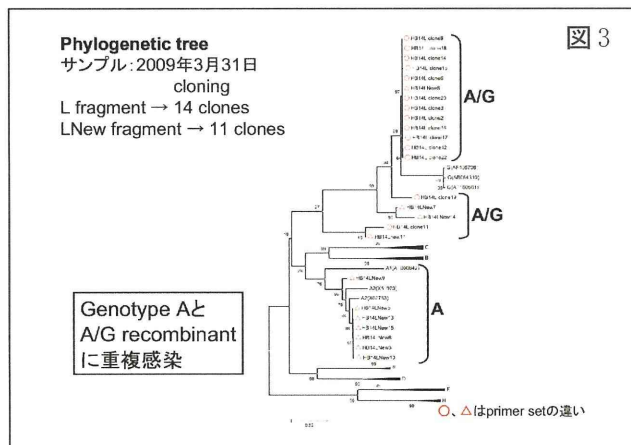
(1) 新規診断 HIV-1 診断症例 108 例中 11 例（10.1%）

考察

平成 23 年度の新規 HIV/AIDS 診断症例における HBV 合併率は 10.1%と高値を示した。推定される感染経路はいずれも MSM であり、当該集団における予防啓発の重要性が確認された。本年度今までに遺伝子解析を実施した症例を対象にジェノタイプ G の重複感染の探索を行なった結果 2 例のジェノタイプ G もしくはジェノタイプ A/G 組み換えウイルスの重複感染例が確認された。



今後 MSM 集団においてジェノタイプ G 感染が拡大する事が強く危惧され、今後はジェノタイプ G の動向についても注意喚起が必要であると考えられた。



結論

平成 23 年の HIV/HBV 重複感染の頻度は 10.1%、ジェノタイプ A が 87.5%であった。

健康危険情報

該当なし

知的財産権の出願・取得状況

該当なし

研究発表

1) 原著論文による発表

Hirano A, Ikemura K, Takahashi M, Shibata M, Amioka K, Nomura T, Yokomaku Y, Sugiura W. Lack of Correlation Between UGT1A1*6, *28 Genotypes, and Plasma Raltegravir Concentrations in Japanese HIV Type 1-Infected Patients. AIDS Res Hum Retroviruses. 2011 Nov 9 [Epub ahead of print]

Revell AD, Wang D, Boyd MA, Emery S, Pozniak AL, De Wolf F, Harrigan R, Montaner JS, Lane C, Larder BA; RDI Study Group*. The development of an expert system to predict virological response to HIV therapy as part of an online treatment support tool. AIDS. 2011 Sep 24;25(15):1855-63 (* RDI Study Group のメンバーとして参加)

Yotsumoto M, Shinozawa K, Yamamoto Y, Sugiura W, Miura T, Fukutake K. Mutations to the probe of CobasTaqMan HIV-1 ver. 1.0 assay causing undetectable viral load in a patient with acute HIV-1 infection. J Infect Chemother. [Epub ahead of print]

Yoshida I, Sugiura W, Shibata J, Ren F, Yang Z, Tanaka H. Change of positive selection pressure on HIV-1 envelope gene inferred by early and recent samples. PLoS One. 6(4):e18630, 2011. Ibe S, Sugiura W. Clinical significance of HIV reverse transcriptase inhibitor-resistant mutations. Future Microbiol. 6(3):295-315, 2011

Shibata J, Sugiura W, Odee H, Iwatani Y, Sato H, Hsinyi Tsang, Matsuda M, Hasegawa N, Fengrong Ren and Tanaka H. Within-host co-evolution of Gag P453L and protease D30 N/N88D demonstrates virological advantage in a highly protease inhibitor-exposed HIV-1 case: Antivir. Res. 90(1):33-41, 2011

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

2) 口頭発表
(国際学会)

Miyazaki N, Fujii T, Iwamoto A, Matsushita S, Sugiura W. Potential of recent antiretroviral treatments in controlling treatment-naïve and drug-resistant HIV cases in Japan. International Workshop on HIV & Hepatitis Virus Drug Resistance and Curative Strategies. Mexico, 2011. 6

Sugiura W. Effects of HIV integrase polymorphisms on raltegravir-resistance susceptibility. 6th IAS Conference on HIV Pathogenesis Treatment and Prevention. ROME, ITALY, 2011. 7

Hattori J, Shao W, Shigemi U, Hosaka M, Okazaki R, Yokomaku Y, Iwatani Y, Maldarelli F, Sugiura W. Molecular epidemiology of transmitted drug-resistant HIV among newly diagnosed individuals in Japan. 6th International Workshop on HIV Transmission Principles of Intervention. ROME, ITALY, 2011. 7

Hattori J, Shigemi U, Hosaka M, Okazaki R, Sugiura W. Characteristics of Drug-Resistant HIV-1 Transmission: Analysis of Drug Resistance in Recently and Not-Recently Infected Treatment-Naïve Patients in Japan. XV International Congress of Virology. SAPPORO, 2011. 9

Ibe S, Masaoka T, Yokomaku Y, Iwatani Y,

Sugiura W. Identification of novel drug-resistance mutations selected during abacavir+lamivudine+lopinavir/r therapy in HIV-2 CRF01-AB infection. XV International Congress of Virology. SAPPORO, 2011. 9

Matsuoka K, Masaoka T, Tanabe F, Morishita R, Sawasaki T, Iwatani Y, Sugiura W. Development of in vitro enzymatic method for assessing susceptibility to HIV-1 reverse transcriptase inhibitors using a wheat-germ cell-free translation system. Protein Island Matsuyama International Symposium 2011. MATSUYAMA, EHIME, 2011. 9

Ibe S, Yokomaku Y, Maejima M, Iwatani Y, Sugiura W. Drug-resistance profiles of HIV-2 CRF01-AB-infected case during abacavir + lamivudine+lopinavir/r therapy. 6th German-Japanese HIV Symposium. Bochum, Germany, 2011, 10

Suzuki K, Ode H, Fujino M, Kimura Y, Masaoka T, Hattori J, Yokomaku Y, Iwatani Y, Suzuki A, Watanabe N, Sugiura W. Enzymatic and Structural Analyses of DRV-resistant HIV-1 Protease. The 12th SADR. Hershey, Pennsylvania, USA, 2011. 11

(国内学会)

伊部史朗、横幕能行、服部純子、杉浦 互、抗レトロウイルス治療中の HIV-2CRF01-AB 感染症例に認められた薬剤耐性変異。第 85 回日本感染症学会総会、東京、2011 年 4 月

今村淳治、横幕能行、服部純子、岩谷靖雅、杉浦 互、新規 HIV/AIDS 診断症例におけるトロピズムに関する検討。第 85 回日本感染症学会総会、東京、2011 年 4 月

平野 淳、池村健治、横幕能行、杉浦 互、ラルテグラビル投与に伴う副作用発現並びに遺伝子

多型と血中濃度に関する検討。第 85 回日本感染症学会総会、東京、2011 年 4 月

伊部史朗、正岡崇志、横幕能行、岩谷靖雅、杉浦 互、抗レトロウイルス療法中の HIV-2CRF01-AB 感染例に認めた薬剤耐性変異。第 13 回白馬シンポジウム in 札幌-最先端のエイズ研究を徹底討論する-、札幌、2011 年 5 月

岩谷靖雅、HIV の逆転写・複製機構と APOBEC3 による抑制機序。第 13 回白馬シンポジウム in 札幌-最先端のエイズ研究を徹底討論する-、札幌、2011 年 5 月

杉浦 互、～難治性疾患の治療にむけて～「HIV/AIDS 治療の現状とこれからの課題」。第 3 回富山ライフサイエンスシンポジウム、富山、2011 年 7 月

松永智子、澤崎達也、小島良績、森下 了、佐藤裕徳、大出裕高、古川亜矢子、片平正人、杉浦 互、梁 明秀、コムギ無細胞タンパク質合成系を用いた Xenotropic murine leukemia virus-related virus (XMRV) プロテアーゼの解析。日本ヒトプロテオーム機構第 9 回大会、新潟、2011 年 7 月

横幕能行、鈴木奈緒子、杉浦 互、医療現場における HIV 暴露事故への対策と課題。第 65 回国立病院総合医学会、岡山、2011 年 10 月

杉浦 互、インテグラーゼ阻害剤の臨床における耐性発現の実際。第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2011 年 11 月 30 日-12 月 2 日

杉浦 互、HIV 薬剤耐性検査と耐性 HIV の現状。第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2011 年 11 月 30 日-12 月 2 日

北村紳悟、中島雅晶、大出裕高、前島雅美、伊部史朗、横幕能行、渡邊信久、鈴木淳巨、杉浦 互、岩谷靖雅、HIV-1 Vif 感受性に関する APOBEC3C/F

のアミノ酸残基の同定。第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2011 年 11 月 30 日-12 月 2 日

伊部史朗、近藤真規子、今村淳治、岩谷靖雅、横幕能行、杉浦 互、ウエスタンブロット法により HIV-1/HIV-2 重複感染が疑われた症例の精査解析。第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2011 年 11 月 30 日-12 月 2 日

岩谷靖雅、北村慎吾、前島雅美、伊部史朗、横幕能行、杉浦 互、HIV-1 NC は逆転写開始反応を促進する。第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2011 年 11 月 30 日-12 月 2 日

田中勇悦、児玉 晃、西澤雅子、杉浦 互、田中礼子、CXCR4 架橋による CXCR4 および CCR5 親和性 HIV-1 の感染制御。第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2011 年 11 月 30 日-12 月 2 日

服部純子、椎野禎一郎、瀧永博之、林田庸総、吉田繁、千葉仁志、小池隆夫、佐々木悟、伊藤俊広、内田和江、原 孝、佐藤武幸、上田敦久、石ヶ坪良明、近藤真規子、長島真美、貞升健志、古賀一郎、太田康男、山元泰之、福武勝幸、加藤真吾、藤井 毅、岩本愛吉、西澤雅子、岡 慎一、伊部史朗、横幕能行、上田幹夫、大家正義、田邊嘉也、渡辺香奈子、渡邊 大、白阪琢磨、小島洋子、森 治代、中桐逸博、藤井輝久、高田 昇、木村昭郎、南 留美、山本政弘、松下修三、藤田次郎、健山正男、杉浦 互、新 HIV/AIDS 診断症例における薬剤耐性 HIV の動向。第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2011 年 11 月 30 日-12 月 2 日

椎野禎一郎、服部純子、瀧永博之、吉田 繁、伊藤俊広、上田敦久、近藤真規子、貞升健志、藤井 毅、横幕能行、上田幹夫、田邊嘉也、渡邊 大、森 治代、藤井輝久、南 留美、健山正男、杉浦 互、日本薬剤耐性 HIV 調査研究グループ国内感染集団の大規模塩基配列解析 2: Subtype B の動向

と微小系統群の同定。第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2011 年 11 月 30 日-12 月 2 日

片野晴隆、横幕能行、菅野隆行、福本 瞳、中山智之、新ヶ江章友、杉浦 互、市川誠一、安岡彰、日本人 MSM におけるカポジ肉腫関連ヘルペスウイルス (KSHV/HHV-8) 抗体保有率について。第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2011 年 11 月 30 日-12 月 2 日

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 30 日-12 月 2 日

吉田 繁、伊部史朗、服部純子、松田昌和、橋本 修、岡田清美、和山行正、巽 正志、杉浦 互、HIV 薬剤耐性検査の外部精度管理。第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2011 年 11 月 30 日-12 月 2 日

西澤雅子、Johnson Jeffrey, HeneineWalid, 杉浦 互、定量 PCR を応用した高感度薬剤耐性検査法による抗 HIV 治療患者からの微小集族薬剤耐性変異検出の試み。第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2011 年 11 月 30 日-12 月 2 日

今村淳治、横幕能行、服部純子、岩谷靖雅、杉浦 互、薬剤耐性変異を認めた新規未治療 HIV/AIDS 症例の治療と予後の検討。第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2011 年 11 月 30 日-12 月 2 日

柴田雅章、福島直子、高橋昌明、野村敏治、今村淳治、横幕能行、杉浦 互、リトナビルソフトカプセルから錠剤への切り替えに伴うダルナビル血中濃度の変化に関する検討。第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2011 年 11 月 30 日-12 月 2 日

大久保奈美、高橋昌明、木下枝里、柴田雅章、

福島直子、野村敏治、泉田真生、今村淳治、横幕能行、杉浦 互、抗結核薬リファンピシンが中止となった患者のラルグラビル (RAL) の血中濃度推移をみた一症例。第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2011 年 11 月 30 日-12 月 2 日

横幕能行、鬼頭優美子、今村淳治、大出裕高、服部純子、伊部史朗、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 30 日-12 月 2 日

福島直子、柴田雅章、木下枝里、大久保奈美、高橋昌明、野村敏治、横幕能行、杉浦 互、薬剤師のための HIV 研修会開催に関するアンケート調査について。第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2011 年 11 月 30 日-12 月 2 日

桑原 健、矢倉裕輝、吉野宗宏、上平朝子、白阪琢磨、杉浦 互、エトラビルン、ダルナビル、ラルテグラビルの血中トラフ値と海外データとの比較。第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2011 年 11 月 30 日-12 月 2 日

丸山笑里佳、横幕能行、松岡亜由子、服部純子、杉浦 互、服薬アドヒアランスの低さに関連する要因の検討。第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2011 年 11 月 30 日-12 月 2 日

松下修三、杉浦 互、「マラビロク、どう使う?」。第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2011 年 11 月 30 日-12 月 2 日

Matsuoka K, Masaoka T, Tanabe F, Morishita R, Sawasaki T, Iwatani Y, Sugiura W. Development of in vitro enzymatic method for assessing susceptibility to HIV-1 reverse transcriptase inhibitors using a wheat-germ cell-free translation system. 第 34 回日本分子生物学会年会、横浜、2011 年 12 月 13 日-16 日

北村紳悟、中島雅晶、大出裕高、前島雅美、伊

部史朗、横幕能行、渡邊信久、鈴木淳巨、杉浦 亙、岩谷靖雅、Structure-Guided Mutagenesis を用いた APOBEC3C/F の HIV-1 Vif 感受性に関するアミノ酸残基の同定。第 34 回日本分子生物学会年会、横浜、2011 年 12 月 13 日-16 日

8

HIV関連リポディストロフィーの治療に関する研究

研究分担者：秋田 定伯（長崎大学病院 形成外科）

研究協力者：吉本 浩（長崎大学病院 形成外科）

研究要旨

閉鎖系脂肪組織由来細胞分離・精製システムを使用した非培養自己ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた HIV 関連リポディストロフィーに対する脂肪再生療法を【ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針】（ヒト幹指針）に沿った臨床研究の推進のために、中小動物（マウス）、大動物（ミニブタ）を用いた有効性、安全性試験（前臨床研究）をすすめる。今後の検討項目としてヒトの皮膚・皮下組織に性状に近いミニブタにおいて脂肪組織単独と間葉系幹細胞を含む細胞付加した群とで、脂肪再生組織の検討を加え、有効性の根拠を更に検討することが重要である。今後の臨床研究へ向けての研究の方向性と基礎的検討が重要である。現行ヒト臨床で実施されている HIV 関連を含めたリポディストロフィーに対する治療方法の検討を行う。

研究目的

平成 20 年度～22 年度の厚生労働科学研究費補助金【HIV 関連リポディストロフィーの克服に向けて】研究における、大阪医療センターでの臨床評価では、HAART 服薬期間平均 3074 日の 1281 名の患者（うち血液製剤由来感染者 80 名）中、42 名（性感染者 32 名、血液製剤由来 10 名）の“リポディストロフィー”を呈する患者さんがおられ、顔面（48%）、足部（25%）、腕部（21%）等露出部での症状出現を多く認めており、人目を気にするなど QoL 低下を招く等問題点が指摘されている。更に、国立国際医療センター外来診療における事例検討でも顔貌変化などを著明に認めるとの結果を得た。また、長崎大学病院にて 3 次元 CT を用いた検討では、HIV 感染者が、膝及び肘遠位、顔面、骨突起周辺部、体幹などの皮下組織（脂肪）分布の低下を認めた。その中で、特に血液製剤由来感染者に関しては出血、長時間手術などによる手術侵襲を可能なかぎり抑えること、外部からの病原体などによる感染を防ぐ手法を開発が求められることから、脂肪過剰部からの脂肪吸引とその吸引組織を用いた新規治療法の開発を目的にヨーロッパにおいて CE マーク承認され慢性心不全（PRECISE trial）及び虚血性心疾患（APOLLO trial）など II 相試験での安全性が示され、乳房再建方法としても多く使用されている閉鎖系脂肪組織由来細胞分離・精製システムを用いた非培養自己ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞による HIV 関連リポディストロフィーに対

する脂肪再生療法を【ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針】（ヒト幹指針）に沿った臨床研究の推進のために、中小動物（マウス）、大動物（ミニブタ）を用いた有効性、安全性試験（前臨床研究）をすすめ、特にヒトに近いミニブタ実験では脂肪組織単独と間葉系幹細胞を含む細胞付加した群とで、脂肪再生組織の検討を加え、有効性の根拠を検討し、今後の臨床研究へ向けての研究の方向性と基礎的検討を行う。

研究方法

小動物（マウス）実験はリポディストロフィーのモデルがないため、全身疾患モデルで糖尿病に随伴することが知られている NOD (Non-Obese Diabetic) マウス (n=4) とその littermate である ICR (n=4) マウスを用い、更に皮下組織の萎縮効果と続発する“脂肪萎縮”モデルとして、放射線を外照射した。放射線照射は原爆後障害医療研究施設 4 階にて ISOVOLT TITAN 320 を用い 5 Gy 照射とした。脂肪由来細胞は、ヒトにおける実際と同様に放射線照射以外部位のソケイ部位などから脂肪採取し、ヒトにおける閉鎖系回路が使用不可能なことから、肉様膜を含めて皮膚切開し皮下脂肪を採取し 10 cm² ペトリ皿上でリン酸緩衝液添加し、組織を mincing し、50cc チューブ内に移動し、ヒトと同じ Celase™ (0.5 単位/ml 脂肪組織) を加え、37℃にて 30 分間インキュベート、更に 10 分 37℃で震盪器にて攪拌。組織消化後、600×g

5分間で室温沈降。滅菌BSA (Bovine Serum Albumin) 5ml 入れ再度攪拌。更に、400×g 5分間で室温沈降を2回繰り返す。10分間室温での震盪攪拌後、600×g 5分間で室温沈降させ、100μm 細胞濾過器を用いて濾過、更に40μm 細胞濾過器を用いて濾過、0.5 ml を細胞計測に用い他は細胞移植準備とした。細胞数計測後対照群に 2.97×10^6 細胞個/5ml、放射線群 3.8×10^6 細胞個/5ml細胞を洗浄脂肪組織と混和して皮下に移植注入した。体重変化などの経過観察と4週後の組織採取し検討した。

大動物 (ミニブタ) については自己脂肪組織採取し、ヒト臨床と全く同じ“閉鎖系”細胞分離装置 (Celution システム) を用いて細胞分離・精製後、対照群と“脂肪萎縮”群としての放射線照射群で検討した。放射線照射は外科用 X 線システム (DHF-105CX-B, 日立メデイコ) にて線源を照射面から20cm 高さで固定し、放射線 (60 kV, 25 分, 最長9分の20分間隔で3回照射) 発生させた。放射部位に線量計 (ガラス素子) を8つ貼付し、照射後に長崎大学アイソトープセンターにて線量計算した。組織移植細胞源である脂肪は、ヒト実際と同様に吸引法により鼠蹊部、大腿から採取し、回路で分離精製後、細胞測定後全量を洗浄脂肪組織と混和して注入移植した。術後4週まで経過観察し、4週後に全身組織検討を含む検討した。ミニブタは毎日の一般状態の観察、体重測定は移植前、移植後、7, 14, 21, 28日で実施し血液顕検査は放射線照射前、移植術後、移植後14, 21日に前大動脈洞カニューラから採取し血液学検査、血液生化学検査実施した。28日剖検時、脳、肺、心、肝、脾、腎、副腎、移植部位皮膚・皮下組織について病理組織検討した。

(倫理面への配慮)

マウス実験は長崎大学動物実験計画番号1008020871、1007150867に基づき、先導生命科学研究所支援センター・動物実験施設、原爆後障害医療研究施設 X 線照射室を使用し、動物への苦痛軽減、排除に最善を尽くし、実験終了後は安楽死させた。ミニブタを用いた実験は日本バイオリサーチセンター羽島研究所にて厚生労働省通知 科発 0601001 号 (平成18年6月1日付) 「厚生労働省の所轄する実施期間における動物実験などの基本指針」、(平成19

年4月2日付。平成22年8月27日改訂) 「実験動物の管理および福祉に関する指針」に基づいた。

研究結果

マウスを用いた実験では4週間観察期間で、対照群、放射線照射群共に、全マウス10%の体重増加を認め、行動なども異常を認めなかった。肝、筋 (大腿筋)、心臓、腎臓、大腸、小腸、脳、移植部位を含めた皮下・皮膚は対照群、放射線照射群で全く組織学的異常を認めなかった。

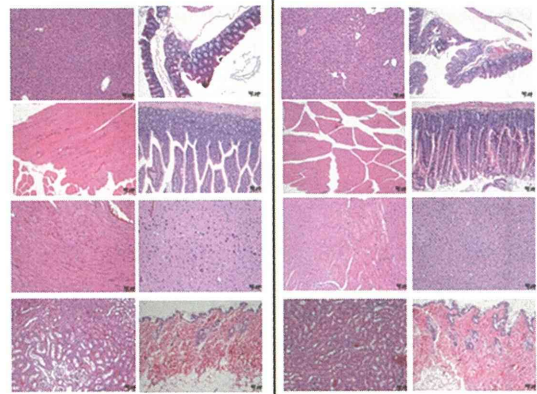


図1 NOD (左) 及び ICR (右) マウス 放射線照射後の組織像
各々1段左 (肝)、1段右 (大腸)、2段左 (筋)、2段右 (小腸)、3段左 (心)、3段右 (脳)、4段左 (腎)、4段右 (皮膚・皮下組織)

ミニブタ実験に関して、全身状態は観察期間4週間で著変を認めず体重推移も異常を認めなかった。放射線照射動物では照射実験後14日で血小板値が著明な低下 (術前 51.7 から $20.4 \times 10^4 \mu\text{L}$) したが術後28日までに回復した。その他血液生化学的検査、移植部位の外観、器官重量は非放射線照射動物、照射線動物ともに異常を認めなかった。病理組織観察で、非照射動物は照射動物では、脳、肺、心臓、脾臓、副腎及び移植部位 [右下 (高照射) と左上 (低照射)] に異常は認められなかったが、肝臓及び腎臓で軽度の線維化が認められた。

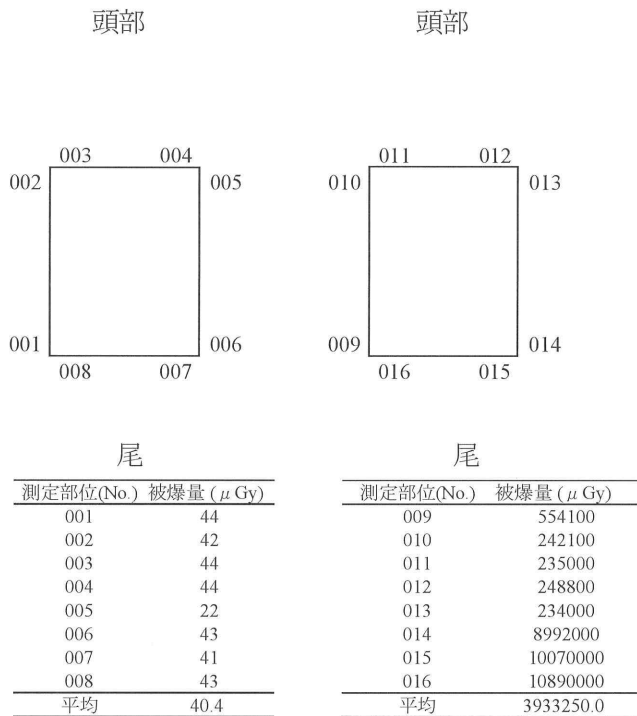


図 2 ミニプタ放射線照射 (左 対照動物、右 照射動物) 後の線量測定結果

照射群では“尾”部により高線量照射となっている。

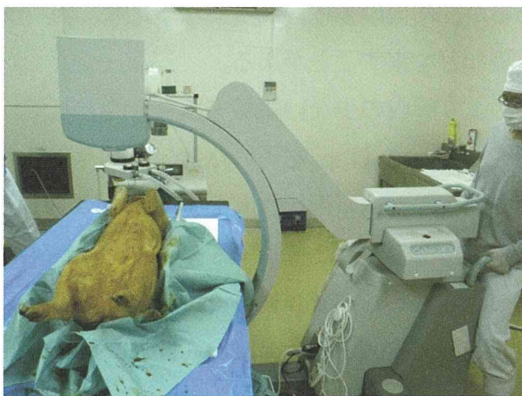


図 3 ミニプタに対する外科用 X 線システムを用いた放射線照射実際

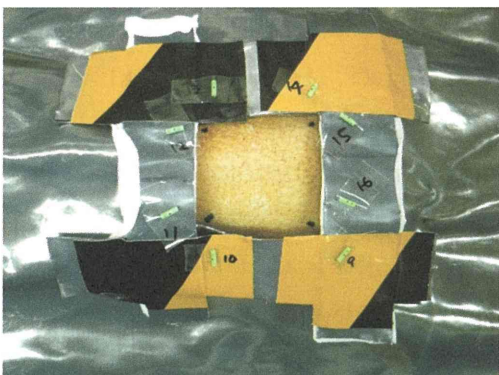


図 4 ミニプタに対する外科用 X 線システムを用いた放射線照射実際



図 5 “閉鎖”回路細胞精製分離 Celution システム



図 6 吸引脂肪組織

組織はこの後“閉鎖”回路細胞精製分離 Celution システム内で脂肪の油滴など除去後、“細胞”として取り出される。

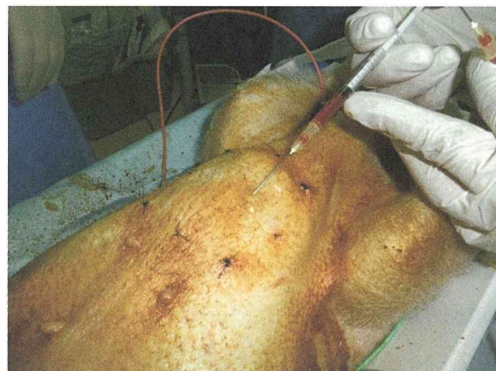


図 7 精製・分離後に注入している様子

考察

NOD マウスおよび局所放射線照射マウスを用いた小動物検討において、自己脂肪組織由来の幹細胞を含むと思われる細胞と吸引脂肪組織の混合注入にて、4 週間経過で安全性が確認された。マウスモデルでは、体重が軽く、脂肪吸引器具もヒトに用いるもの

とは異なり、皮膚組織性状も肉様膜の存在のため、ヒト大きく異なることから、ヒトに比較的近く、脂肪の吸引採取方法がヒトと全く同じで、吸引組織からの細胞分離精製が同じシステムを用いた方法で、且つ脂肪萎縮モデルの代用として、ミニブタに対する放射線外照射モデルを用い、対照動物と共に検討した。ミニブタの飼育、管理、実験設備の関係から外部施設での研究となったが、放射線照射は外科用 X 線システム (いわゆる C アーム) を用いて測定線量も 0.5 ~10.8 Gy と “不均等” 照射となったものの、脂肪組織からの精製細胞と皮膚の混和移植部位では、4 週間観察で肉眼的にも、病理組織学的にも異常を認めなかった。術後 14 日で一時、血小板低下 (術前の半分以下) となったが経過観察中に回復し、その他全身的障害は認めなかった。但し、放射線照射個体で深部器官である肝と腎に軽度の線維化を認めており、この事は外部放射線照射が十分に深部まで到達した証拠ともなり、通過部位で細胞と脂肪組織混和物の移植後最も線量が大きな、皮膚・皮下組織で異常を認めなかったことから安全性が示唆された。

治療法の有効性検証として、細胞を使用せずに、脂肪移植のみを放射線障害部位へ移植し効果を挙げたとするヒト脂肪をマウスに移植した報告や (Sultan SM, Stem CS, Allen RJ, et al. Human fat grafting alleviates radiation skin damage in a murine model. *Plast Reconstr Surg.* 128: 363-372, 2011) や HIV 関連リポディストロフィーの顔面萎縮に対しての合成充填物 (filler) と比較して、脂肪移植単独が有用であるとの報告がある (Rauso R, Curinga G, Santillo V, et al. Comparison between lipofilling and a nonabsorbable filler for facial wasting rehabilitation in HIV-positive patients. *J Craniofac Surg.* 22: 1684-1688, 2011) が、長期的な経過での吸収や、脂肪萎縮状態の再発などについての比較研究は認められないため、有効性の検証には今回の実験で使用したシステムによるミニブタモデルでの、脂肪由来細胞と脂肪組織移植と脂肪移植単独または外科的皮弁術での充填について検討が必要と思われる。

ヒト臨床における HIV 関連リポディストロフィーの脂肪萎縮に対する治療として、自己の体幹など脂

肪過剰部位から吸引した脂肪組織を萎縮部位に注入する方法は広く用いられているが、整容的改善は 38 例中、12 例で 6 か月後の評価で再脂肪注入移植を必要としている (Serra-Renom JM, Fontdevila J. Treatment of facial fat atrophy related to treatment with protease inhibitors by autologous fat injection in patients with Human Immunodeficiency Virus infection. *Plast Reconstr Surg.* 114: 551-555, 2004.)。また、別の報告では、吸引脂肪移植では予想容量より 50% 吸収されてしまう事が、平均 3 年 6 か月の経過観察で報告されており (Niechajav I, Sevcuk O. Long-term results of fat transplantation: clinical and histologic studies. *Plast Reconstr Surg.* 94: 496-506, 1994)、全身疾患で薬剤の影響の大きい HIV 関連リポディストロフィーでのその影響はより大きいと考えられる。

外科的な充填術には、他に、真皮-脂肪の血管柄を付加せずに用いる場合や、陥凹部を目立たなくするために除皺術を行う場合や、filler など合成物充填があるが、術後の萎縮が高度になったり、異物反応、感染などを来すことがある。

また、より吸収の少ない組織充填を目的として、事例研究的に各種 flap を用いた再建が試みられている。ロンベルグ病 (進行性顔面萎縮症) に対する血管柄付き遊離前腕真皮-脂肪移植 (Endo T, Nakayama Y, Matsuura E, et al. Facial contour reconstruction in lipodystrophy using a double paddle dermis-fat radial forearm free flap. *Ann Plas Surg.* 32: 93-96, 1994)、あるいは限局性脂肪萎縮に対して 2 例に血管柄付き遊離脂肪筋膜弁での再建では組織がしなやかで、顔面表情が再建後に維持されやすく重力による移植組織の低下も 4 年、5 年で問題ないとの結果を得ている (Koshy CE, Evans J. Facial contour reconstruction in localized lipodystrophy using free radial forearm adipofascial flaps. *Br J Plast Surg.* 51: 499-502, 1998)。また、血管吻合を用いずに顔面リポディストロフィー頬部萎縮部位への側頭筋を移行術などにより頬部と上口唇の充填再建が試みられている (Van der Wal KG, Mulder JW. Facial contour reconstruction in partial lipodystrophy using two temporalis muscle flaps.

A case report. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 27: 14-16, 1998)。いずれにしても flap による再建は手術侵襲が高度となり、出血や血腫形成の危険性が高くなり、血液製剤由来の HIV 関連リポディストロフィーに対しては適応となりにくい事が多い。また、flap 採取部位は術前に 3 次元 CT など脂肪組織の存在と分布を確認する必要があるが、当方のこれまでの 3 次元 CT を用いた評価では四肢においても脂肪分布が極端に少ない症例が多く、遊離脂肪弁の適応そのものも慎重考慮すべきであると思われる。

よって、全身性の脂肪分布異常の中でも萎縮病変が主体の場合には、単純は吸引脂肪組織の移植や、大がかりな脂肪を中心とする flap による組織移植などは一部の症例には適応となると思われるが、一般的な治療方法として十分は検討が必要である。長期的にも安定した脂肪再生が得られ、十分な臨床効果が得られる手法の開発が望まれる。

結論

HIV 関連リポディストロフィーに対する治療方法として、有望と思われる脂肪組織由来細胞と吸引脂肪を用いた脂肪再生の安全性と一部有効性について、代謝性リポディストロフィーである NOD マウス及びヒトの皮膚皮下組織に近いとされるミニブタへ放射線照射後の皮膚・皮下組織（脂肪）の安全性は確認された。今後は比較試験を通じてこれまで頻りに治療報告されている脂肪組織単独移植と脂肪組織由来細胞と吸引脂肪組織との比較検討は重要であると思われる。

また現行 HIV 関連リポディストロフィーの治療として、多く用いられている合成人工物は長期的には感染や露出などの危険を常に伴い、顔面などに用いられた場合には自然は表情が得られないなどの欠点がある。血行を伴わない真皮-脂肪移植術は脂肪移植術と同様に術後吸収程度に予想つきにくく、また、血管柄付き組織移植は HIV 関連以外のリポディストロフィーにおいては年単位の経過で有効であるとの事例報告はあるが、系統だった臨床研究報告はない。また手術手技が大がかりになり侵襲も大きくなるため、術前の準備が重要である。

よって、安全で効果的な手法の開発が望まれる。

健康危険情報

該当なし

知的財産権の出願・取得状況

該当なし

研究発表

1) 原著論文による発表

Hikida M, Tsuda M, Watanabe A, Kinoshita A, Akita S, Uchiyama T, Yoshiura KI. No evidence of association between 8q24 and susceptibility to nonsyndromic cleft lip with or without palate in Japanese population. *Cleft Palate Craniofac J.* 2011, epub ahead of print

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

Kinoshita N, Tsuda M, Hamuy R, Nakashima M, Nakamura-Kurashige T, Matsuu-Matsuyama M, Hirano A, Akita S. The usefulness of basic fibroblast growth factor from radiation-exposed tissue. *Wound Repair Regen.* in press, 2011

Akita S. Surgical management of pressure ulcers. *Surgical wound Management, Second Edition* Eds. Mark S. Granick and Luc Teot, Informa Healthcare, London, 2011

林田健志、秋田定伯、bFGF 製剤の創傷治療への効果と臨床応用。医学のあゆみ 237: 14-16, 2011

2) 口頭発表

Akita S, Yoshimoto H, Akino K, Ohtsuru A, Hayashida K, Hirano A, Suzuki K, Yamashita S. Mesenchymal stem cell therapy in local radiation injuries-A Japanese approach. 5th International REAC/TS (Radiation Emergency

Assistance Center/Training Site) Symposium,
Miami, September 27-29, 2011

Akita S, Yoshimoto H, Akino K, Ohtsuru A,
Hayashida K, Hirano A, Yamashita S. Novel Therapy
for chronic radiation wounds: Autologous
adipose-derived stem cell therapy is useful for
chronic radiation injuries. 10th Annunal meeting
of Italian Wound Healing Society (AIUC), Ancona,
September 21-24, 2011

Akita S. Murakami R. Versatility of thin
groin flap and adipose-derived stem cell
therapy for burn scar contracture. The 8th
Asia-Pacific Burn Congress & the 3rd congress
of the Asian Wound Healing Association, Bangkok,
September 11-14, 2011

Akita S, Yoshimoto H, Hayashida K, Hirano A.
Management in difficult wound: application of
autologous adipose-derived stem cells in
radiation injury, chrohn' s disease and
ulcerative colitis. The 8th Asia-Pacific Burn
Congress & the 3rd congress of the Asian Wound
Healing Association, Bangkok, September 11-14,
2011

Akita S. Future of wound care and stem cell
therapy. 1st joint Asia-Pacific Wound Conference,
Singapore, September 1-3, 2011

Akita S. Advancement in science of wound
management. 1st joint Asia-Pacific Wound
Conference, Singapore, September 1-3, 2011

秋田定伯、吉本 浩、林田健志、芳原聖司、
平野明喜、ケロイド電子線照射後放射線障害（潰
瘍、拘縮）に対する自家脂肪組織由来幹細胞を用
いた再生医療。第 3 回日本創傷外科学会、札幌、
2011 年 7 月 9 日

木下直志、Rodrigo Hamuy、吉本 浩、林田健志、
芳原聖司、中島正博、平野明喜、秋田定伯、サイ
トカインおよび人工真皮とともに実施した同時植

皮の生着性、術後拘縮および癒良性状の検討。第
3 回日本創傷外科学会、札幌、2011 年 7 月 8 日

秋田定伯、吉本 浩、林田健志、平野明喜、HIV
リポデístロフィーに対する自家脂肪幹細胞再
生医療。第 54 回日本形成外科学会、徳島、2011
年 4 月 13 日

9

HIV感染患者における透析医療の推進に関する研究

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）

研究協力者：日ノ下文彦（国立国際医療研究センター病院 腎臓内科）

研究要旨

エイズ感染患者の透析医療の確保に関して透析施設の HIV 患者受け入れの現状を把握し今後の対策の資料とするため調査を行った。全国の透析施設 3802 施設にアンケートを送付、1552 通（回収率 40.82%）を得た。透析を必要とする HIV 陽性者の透析受け入れの経験のある施設は 94 施設（6.2%）、経験のない施設 1434 施設（93.8%）で、平成 23 年 11 月現在の HIV 患者透析実施患者数は 89 名（60 施設、各施設 1～7 名、 1.48 ± 1.12 名）だった。この施設は今後も「受け入れる」が 69 施設、「難しい」23 施設で 74.2%の施設が今後も受け入れを継続するとの意向を示された。受け入れの経験がない医療機関の今後の方針は「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」445 施設（30.7%）、「受け入れることは難しい」776 施設（53.6%）と約半数が今後の受け入れの可能性を表明した。しかしながら、「受け入れがたい理由」として、「HIV 陽性者専用のベッドが確保できない。」「HIV 陽性者への対応手順が整理されていない。」「透析中に急変した際のバックアップ体制が得られるのか心配。」などの懸念が高頻度で示され、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難関があることが明らかになった。

研究目的

HIV 感染症は 1996 年以前には有効な治療法がなく、AIDS を発症すれば平均 1-2 年のうちに死亡する極めて予後不良の疾患だった。しかし 1996 年から HAART (highly active anti-retroviral therapy) と呼ばれる多剤併用療法が行われるようになり劇的な改善が見られ、それまで致死性の疾患であった HIV 感染症は現在では「慢性疾患」として扱われるようになった。

一方、HIV 患者の 3 分の 1 近くで病的な蛋白尿を認めるという報告もあり、HIV 患者では腎炎や急性腎不全による腎障害を合併しやすいと考えられ、さらに抗 HIV 薬や、合併する日和見疾患の治療や予防に用いられる薬剤の中には、副作用として腎障害を来すものも少なくなく、生命予後の著明な改善の結果、今後は患者の高齢化に伴って、糖尿病、高血圧などを原因とする慢性腎臓病の増加も考えられ、今後、透析導入例が増加するであろうと予想される。

しかしながら、HIV 患者を受け入れる透析施設は限られており、導入後、「慢性に透析を継続できる施設が見つからない」との患者の苦境が厚労省疾病対策課に寄せられている。このような現状を踏まえ、エイズ感染患者の透析医療の確保に関して透析施設

の HIV 患者受け入れの現状を把握し今後の対策の資料とするため調査を行った。

研究方法

調査対象はわが国で慢性透析治療を行っている全医療機関とした。具体的には、日本透析医学会の施設会員名簿（2011 年度版）に掲載された全施設とした。アンケートは表に示すように匿名で、①施設の背景、②他の感染症患者の経験と対策、③HIV 患者の受け入れ経験と今後の受け入れ可否、④受け入れがたい理由と行政への期待、⑤「HIV 感染慢性血液透析患者の透析機会の確保」についての自由記載による意見、に及んだ。

最後に「現状を踏まえ、エイズ感染患者の透析医療の確保に関して現状を把握し今後の対策の資料とするために別紙のアンケートにお答えのうえ、12 月 28 日（水）までに返信用封筒にてご送付ください。なお、お答えは「施設名」を匿名として集計し、施設名が公表されることはありません。」と記して、アンケートをいただいた。

（倫理面への配慮）

アンケートは、今回の研究目的のみに使用し、施

設名が公表されることがないことを明示して行った。

研究結果

(1) 背景因子

アンケートは 12 月 14～16 日に日本透析医学会施設会員名簿により、全国の透析施設 3802 施設に発送、12 月 28 日までに到着した 1443 通と、1 月 4 日から 1 月 20 日までに到着した 109 通をあわせた 1552 通（回収率 40,82%）を集計した。

記入者の職種は医師 1110 人（71.52%）、看護師 190 人（12.24%）、臨床工学士 149 人（9.60%）、事務 56 人（3.60%）その他・無記入 45 人（2.89%）と、医師による記入がほとんどだった。

回答施設の性格は国立大学 40 施設、私立大学 39 施設、国立病院 17 施設、県市町村立施設 168 施設、社会保険 18 施設、厚生連 27 施設、その他公的施設 118 施設、私立総合病院 100 施設（6.44%）、私立病院 288 施設（18.55%）、診療所 682 施設（43.94%）と広く分布し、2009 年末の各医療機関種別の分布と同様だった。うち無床診療所 509 施設（32.79%）、有床診療所 243 施設（15.65%）、病院 797 施設（51.35%）と病院が半数を占めた。

施設の規模を示す同時透析数は、 31.4 ± 26.0 （平均±標準偏差）人、最大透析患者数は 128.3 ± 136.9 人だった。715 施設と約半数が夜間透析を実施していた。

施設の機能では、「導入透析／維持透析のどちらに対応していますか。」との問いに①導入透析と維持透析の両方に対応（外来患者・入院患者の両方に対応）が 57%、②導入透析と維持透析の両方に対応（ただし維持透析は入院患者のみに対応）が 6.18%、③導入透析のみ対応が 1.86%、④維持透析のみ対応が 33.44%、まとめると、維持透析のみに対応する施設が 1/3、両者に対応する施設が 2/3 と導入透析にも対応している施設が多かった。

(2) 施設の感染症患者の経験と対策

B 型肝炎（HBe 抗原陽性）を受け入れた経験のある施設が 1279 施設、C 型肝炎患者を受け入れた経験のある施設が 1493 施設と、それぞれ 84.0%、97.5%の施設が受け入れ経験ありだった。

ウイルス肝炎患者に対する対応法として、標準感

染予防策、他の患者同様に標準感染予防策で対応をしている施設が 1279 施設、標準感染予防策に加え特別の個人防護具を装着している施設が 177 施設と、特別の個人防護具を装着している施設が 12.2%存在した。また B 型、外来 C 型肝炎患者専用のベッドを設けている施設が 592 施設（38.2%）、透析のシフトごとに担当スタッフを固定している施設が 86 施設（5.5%）存在した。

また、自施設独自の院内感染対策マニュアルを持っている施設は 1378 施設（88.7%）とほとんどの施設で独自の院内感染対策マニュアルを作成していた。またマニュアルの「底本」として作製された厚生労働科学研究費補助金による「透析医療における標準的な透析操作と院内感染予防に関するマニュアル」（2000 年 2 月初版、現行は三訂版）は 1100 施設（70.9%）の施設に常備され、「知らない」と答えた施設は 89 施設（5.7%）に過ぎなかった。

一方、日本透析医会・日本透析医学会 HIV 感染患者透析医療ガイドライン策定グループが 2010 年 11 月に作成した「HIV 感染患者透析医療ガイドライン」をご存知ですかとの質問には、「知らない」が 577 施設（37.3%）、「読んだことがある」が 571（36.9%）施設、「施設内に常備している」が 400 施設（25.8%）と「知らない」施設は 1/3 強と、院内感染対策マニュアル周知に比較して周知度は低かった。

(3) HIV 患者の受け入れ経験と、今後の受け入れ可否

透析を必要とする HIV 陽性者の透析受け入れの経験有無について質問した。HIV 陽性患者を受け入れた経験のある施設は 94 施設（6.2%）、経験のない施設 1434 施設（93.8%）だった。受け入れた経験がある施設での平成 23 年 11 月現在の HIV 患者透析実施患者数は 89 名（60 施設、各施設 1～7 名、 1.48 ± 1.12 名）だった。

透析を必要とする HIV 陽性者の透析受け入れの経験があると回答した 94 医療機関に、維持透析を必要とする HIV 陽性者を今後も受け入れていく意向を聞いたところ、「受け入れる」が 69 施設、「これ以上の受け入れ余力はないので難しい」23 施設で 74.2%の施設が今後も受け入れを継続するとの意向を示された。

透析を必要とする HIV 陽性者の透析受け入れの経験がないと回答した医療機関に、「今後、他の医療機関から紹介などがあった場合は、どういう方針で対応されますか。」と訊いたところ「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」445 施設 (30.7%)、「受け入れることは難しい」776 施設 (53.6%) と約半数が今後の受け入れの可能性を表明した。

なお、血液透析の導入に必須の「HIV 陽性者へのブラッド・アクセス作成術の可否」について導入透析を行っている施設に訊いたところ、HIV 陽性者へのブラッドアクセス作成術が可能とする施設 385 施設、不可能とする施設 643 施設で、導入施設も限定されることが示された。

(4) 「透析を必要とする HIV 陽性者の透析受け入れの経験がない」とし、今後他の医療機関から紹介などがあった場合にも「受け入れることは難しい」と回答された 776 医療機関の受け入れがたい理由と、行政への期待

この設問では 11 の選択肢の複数回答とし、選択肢に重み付けをしていただいた。300 施設以上が選択された「受け入れがたい理由」は、以下の 6 項目だった。

- ・ HIV 陽性者専用のベッドを確保できない 472 施設 (1 位 128 施設、2 位 86 施設、3 位 61 施設)
- ・ HIV 陽性者への対応手順が整理されていない 404 施設 (1 位 63 施設、2 位 88 施設、3 位 63 施設)
- ・ 透析中に急変した際のバックアップ体制が得られるのか心配 380 施設 (1 位 54 施設、2 位 49 施設、3 位 97 施設)
- ・ 他の通院患者が不安に思うなどの風評被害が心配 378 施設
- ・ HIV 陽性者の受入れに対し、医療スタッフの理解が得られない 361 施設
- ・ 他の患者への HIV 感染が心配 340 施設

その他の自由記載をいただいた 52 施設の「受け入れがたい理由」の一部を紹介すると、

- ・ 病院全体の問題として、対応が決められていて、HIV 対応病院に紹介することになっている。

- ・ HIV 陽性者はエイズ診療拠点病院へ紹介する方針としている。
- ・ 発生時は拠点 Hp に集約しています。
- ・ HIV pt のプライバシーが保てない。
- ・ HIV 患者の個人情報守秘もスタッフともども精神的負担です。
- ・ B 型、C 型患者のベットを確保している為、HIV のベットを確保する事になれば、他の感染症マイナスの患者の透析をまわす事ができない。
- ・ 現在のように「感染の有無」を他の感染症と同じように確認出来ない(本人の同意なしでは不可)状態では、他の患者さんへの確認すらできず、根拠のない対応となってしまう。
- ・ 肝炎ウイルス同じようにと感染の有無確認のため、院内の全透析患者の定期 HIV 抗体検査が必要となるのでは?その時、患者への説明は?同意が得られるか?。
- ・ 医療事故にする職員への HIV 感染が心配。
- ・ 職員の HIV 暴露時の対応(薬剤の常備など)が出来ない。
- ・ 針刺し事故時の処置が困難。

「HIV 陽性者を受け入れるに当たり、自治体やエイズ診療拠点病院に期待する役割について、該当する項目を全て選択してください。」との問いには、ほとんどの項目にチェックがつけられ、エイズ診療拠点病院や行政への期待が大きいことが示された。

- ・ HIV 暴露時における、エイズ診療拠点病院での対応(予防投薬など)の体制整備 1096 施設
- ・ HIV 暴露時の対応マニュアルの整備 1076 施設
- ・ 透析中に HIV 陽性者が急変した際のエイズ診療拠点病院のバックアップ体制の整備 1073 施設
- ・ 透析医療スタッフを対象とした、HIV 陽性者の透析に関する研修会の開催 1038 施設
- ・ HIV/エイズに関するエイズ診療拠点病院のコンサルテーション機能の整備 863 施設

(5) 「HIV 感染慢性血液透析患者の透析機会の確保」についての意見

アンケートの最後に「HIV 感染慢性血液透析患者の透析機会の確保について、ご意見などがあれば記

載してください。具体的に記載願います。」とお願いしたところ、212 件の記載があった。その一部を紹介する。

透析の機会確保に積極的なご意見

- ・エイズ診療拠点病院とされている病院は、透析導入や重症透析患者の受け入れなどに透析ベッドが使用される。また、そのような施設では透析ベッド数が多くない施設が多いため、HIV 感染透析患者が増加してきたときに受け入れてもらえる一般透析施設が増えてくることが望ましいと考えます。
- ・HIV 感染症対策に見合った診療報酬が UP がなされれば、受け入れは場合によっては可能になると思います。
- ・一般、および透析患者への教育、啓蒙が充分いきわたることが必要であると考えます。
- ・HIV 患者も肝炎患者も、陰性患者も皆平等に扱われるべき、と思うが、HIV については知識が乏しく不安の方が大きいのが現状です。安全、安心な透析がどこでもやってあげられるような体制ができるよう、勉強会等で専門知識を全国的にやって欲しいと願います。

透析の機会確保が現時点では困難であるとする意見

- ・協力したいが、それ以外の患者の受け入れで人数的いつもギリギリのやりくりで、余力がありません。
- ・医療スタッフは、ウイルス性肝炎に関しての知識はあり、HIV に関してきちんと学習すれば納得も得られると思うところだが、透析患者のみならず一般の全国民が HIV に関して正しく理解しないと、HIV 感染患者を受け入れるのは不可能である。このような状況で、透析導入を受け入れた施設には頭が下がる。
- ・HIV 感染患者を受け入れる施設には、診療報酬上でかなり手厚く保護すべきである。管理料を倍額支払う位、必要だろう。厚生労働省はこのような状況を予想できないはずはなく、何の手を打たないまま、一方的に医療側の責任といわんばかりの物言いには怒りすらおぼえる。
- ・HIV 患者の一般診療経験のない病院で、いきなり

HIV 感染透析患者を受け入れるには、ハードルがかなり高い。一般診療において、HIV 患者を経験し、検査、手術室、薬剤など体制が整ってから、透析患者を受け入れる方がスムーズに進むと思います。

- ・ディスプレイ資材や専属スタッフの確保、スタッフの健康管理項目増加や患者の啓蒙など小規模クリニックでは対応可能となるまでにはハードルが高すぎます。経済的、人力的、スペース的いづれも困難。
- ・拠点病院や自治体病院はこのため資金が供給されたり、無税になったりしている。なぜ同様の扱いはないのか怒りを感じる。
- ・拠点病院(地域の)で対応してもらいたい。小さい診療所では、負担が大きい。
- ・原則として、エイズ診療拠点病院で対応すべきである。

考察

回収率 40, 82%と、HIV 感染という微妙なテーマにしては比較的良好な回収率を得ることができた。その回答施設の偏りについては、各医療機関種別の分布で判断すると、回答施設の種別による偏りはないと判断された。

回答施設のウイルス肝炎受け入れ経験を聞いたところ B 型肝炎 (HBe 抗原陽性) を受け入れた経験のある施設が 84. 0%、C 型肝炎患者を受け入れた経験のある施設が 97. 5%1493 施設と受け入れほとんどの施設が経験ありで、標準感染予防策に加え特別な个人防护具を装着している施設が 12. 2%、また B 型、外来 C 型肝炎患者専用のベッドを設けている施設が 38. 2%、透析のシフトごとに担当スタッフを固定している施設が 85. 5%存在し、ウイルス肝炎に対して標準予防策に加えて特定の疾患予防策を講じている施設が多いことが示された。

透析を必要とする HIV 陽性者の透析受け入れの経験のある施設は 94 施設 (6. 2%) で、平成 23 年 11 月現在の HIV 患者透析実施患者数は 89 名 (60 施設、各施設 1~7 名、 1.48 ± 1.12 名) だった。回収率から推測したわが国の HIV 感染透析実施患者数は 218 名となる。

透析を必要とする HIV 陽性者の透析受け入れの経

験のある施設中、今後も「受け入れる」が 69 施設 (74.2%) の施設が今後も受け入れを継続するとの意向を示され、従前からの患者については継続的な診療のめどがえられたものの 25.8% の施設が「余力がない」などの理由でこれ以上の受け入れができないとしており、HIV 感染患者の受け入れに多大な精力を費やしていることがしのばれた。

透析を必要とする HIV 陽性者の透析受け入れの経験がないと回答した医療機関の今後の方針は「紹介があれば受け入れる方針である」15.7%、「今後、受け入れを検討する」30.7%と、約半数が今後の受け入れの可能性を表明したことは、今後の受け入れ施設拡大に期待を持たせる回答であった。しかし、血液透析の導入に必須の「HIV 陽性者へのブラッド・アクセス作成術が不可能とする施設が、導入透析を行っている施設中 62.5%と、導入施設も限定されることが示された。

「受け入れることは難しい」と回答された医療機関の受け入れがたい理由を頻度順に 6 項目を挙げる。

- ① HIV 陽性者専用のベッドを確保できない、
- ② HIV 陽性者への対応手順が整理されていない、
- ③ 透析中に急変した際のバックアップ体制が得られるのか心配、
- ④ 他の通院患者が不安に思うなどの風評被害が心配、
- ⑤ HIV 陽性者の受け入れに対し、医療スタッフの理解が得られない、
- ⑥ 他の患者への HIV 感染が心配、

HIV 陽性者を受け入れるに当たり、自治体やエイズ診療拠点病院に期待する役割について、該当する項目を全て選択してくださいとの問いには、ほとんどの項目にチェックがつけられ、エイズ診療拠点病院や行政への期待が大きいことが示された。

これらを整理すると、

- A. HIV 患者対応をとるだけの透析ベッドに余裕がない現状を改善する。
- B. HIV 患者への対応手順などの周知が不十分、具体的には「HIV 感染患者透析医療ガイドライン」の周知を行う。
- C. エイズ診療ブロック拠点病院、中核拠点病院と透析施設の連携を強化する。

D. 透析スタッフと施設患者に対する HIV 感染に対する啓発活動を強化する。

などが挙げられ、今後の課題として強く認識された。

最後に「HIV 感染慢性血液透析患者の透析機会の確保」についての意見を自由記載の形で訊いたところ 13.7% の回答に記載があった。「自由記載」形式では異例の高頻度の記載で、このアンケートが取り上げた問題に対する回答者の熱意を感じた。その両極端の意見であるが、

・ HIV 患者の透析機会を確保しなければならないという思い

「HIV 患者も肝炎患者も、陰性患者も皆平等に扱われるべき、と思うが、HIV については知識が乏しく不安の方が大きいのが現状です。安全、安心な透析がどこでもやってあげられるような体制ができるよう、勉強会等で専門知識を全国的にやって欲しいと願います。」と、

・ HIV 患者の透析確保という重荷が一透析クリニックに押し付けられているという反発

「HIV 感染患者を受け入れる施設には、診療報酬上でかなり手厚く保護すべきである。管理料を倍額支払う位、必要だろう。厚生労働省はこのような状況を予想できないはずはなく、何の手を打たないまま、一方的に医療側の責任といわんばかりの物言いには怒りすらおぼえる。」

の両者に共感を覚えるのはごく普通の透析従事者の感想であろう。

結論

- ① エイズ感染患者の透析医療の確保に関して透析施設の HIV 患者受け入れの現状を把握し今後の対策の資料とするため調査を行った。
- ② 全国の透析施設 3802 施設にアンケートを発送、1552 通 (回収率 40.82%) と十分な回収率を得た。
- ③ 透析を必要とする HIV 陽性者の透析受け入れの経験のある施設は 94 施設 (6.2%)、経験のない施設は 1434 施設 (93.8%) で、平成 23 年 11 月現在の HIV 患者透析実施患者数は 89 名 (60 施設、各施設 1~7 名、 1.48 ± 1.12 名) だった。この施設は今後も「受け入れる」が 69 施設、「難しい」が 23 施設で 74.2% の施設が今後も受け入れを継続す

るとの意向を示され、従前からの患者については継続的な診療のめどがえられた。

- ④ 受け入れの経験がない医療機関の今後の方針は「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」445 施設 (30.7%)、「受け入れることは難しい」776 施設 (53.6%)と約半数が今後の受け入れの可能性を表明し、透析施設の受け入れようと努力しようとする姿勢が確かめられた。
- ⑤ 「受け入れがたい理由」として、「HIV 陽性者専用のベッドが確保できない。」「HIV 陽性者への対応手順が整理されていない。」「透析中に急変した際のバックアップ体制が得られるのか心配」などの懸念が高頻度に示され、透析施設を支援する体制、たとえば学会の指導や、拠点病院からの支援、公的な援助、医療給付の裏付けの不足など民間施設が HIV 患者を受け入れるには多くの難関があることが明らかになった。

健康危険情報

該当なし

知的財産権の出願・取得状況

該当なし

研究発表

1) 原著論文による発表

秋葉隆、洞和彦、井廻道夫、佐藤千史、田中榮司、泉並木、原田孝司、安藤亮一、菊地勘、透析患者の C 型ウイルス肝炎治療ガイドライン作成ワーキンググループ 「透析患者の C 型ウイルス肝炎治療ガイドライン」日本透析医学会雑誌 44(6):481-531、2011 年 6 月

菊地勘、秋葉隆、新田孝作、政金生人、安藤亮一、山崎親雄、富永芳博、洞和彦、長沢正樹、池邊宗三人、川西秀樹、重本憲一郎、原田孝司、平方秀樹、野崎剛、秋澤忠男、HCV 感染透析患者に対する PEG-IFN α -2a の有効性の検討 多施設共同研究 REACH study、日本透析医学会雑誌 44(Suppl. 1):460、2011 年 5 月

秋葉隆、杉崎弘章、隈博政、篠田俊雄、萩原千鶴子、大濱和也、松金隆夫、安藤稔、安藤亮一、日ノ下文彦、照屋勝治、水上由美子、日本透析医学会・日本透析医学会 HIV 感染患者透析医療ガイドライン策定グループ HIV 感染患者透析医療ガイドライン、日本透析医学会雑誌 43(12):i-vi、1-24、2010 年 12 月

Blayney MJ, Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Bommer J, Piera L, Saito A, Akiba T, Keen ML, Young EW, Port FK. High alkaline phosphatase levels in hemodialysis patients are associated with higher risk of hospitalization and death. *Kidney International*. 74(5):655-63, 2008 Sep

2) 総説

秋葉隆【透析患者、移植患者の感染症へのアプローチ】【血液透析】院内感染症 腎と透析 70(6):883-886、2011 年 6 月