

HIV 関連リンパ腫をはじめとする悪性腫瘍合併者の終末期医療の実態の解明

研究分担者 永井宏和 国立病院機構名古屋医療センター 血液・腫瘍研究部長

研究要旨 終末期医療はがん診療において重要な位置を占める。近年、HIV 感染者においても悪性リンパ腫などの AIDS 指標疾患以外の悪性腫瘍が増加してきている。悪性腫瘍合併の HIV 感染者の終末期診療の実態を明らかにするため、全国の HIV 拠点病院、緩和ケア施設にアンケート調査を行った。国内の HIV 拠点病院 378 施設、緩和ケア施設 285 施設へ HIV 感染悪性腫瘍患者の終末期医療に関するアンケート調査を行い、約 60% 施設から回答を得た。AIDS に関する知識不足などにより、受け入れが困難となっている緩和ケア施設があることが明らかとなった。また、緩和ケア施設において HIV 感染悪性腫瘍患者の診療に携わっている職種はソーシャルワーカー、心理職など多岐にわたっていた。HIV 感染症の診療の向上には終末期医療の充実が重要であり、緩和ケア施設における AIDS 診療の知識の普及が必要であると考えられる。

A. 研究目的

本邦では未だ human immunodeficiency virus (HIV) 感染患者は増加しているが、CART (combined antiretroviral therapy) が普及し、HIV のコントロールが可能になり HIV 感染者の予後は劇的に改善した。これは Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) 指標疾患のほとんどを占める日和見感染症が減少したことによる。近年 HIV 感染者の問題となっているのは悪性疾患である。AIDS 指標疾患としての腫瘍はカポジ肉腫、非ホジキンリンパ腫 (non Hodgikin Lymphoma; NHL)、脳原発悪性リンパ腫、浸潤性子宮頸癌、の 4 種類のみである。NHL のほとんどが diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) と Burkitt lymphoma (BL) である。これら指標疾患ではない悪性腫瘍の増加も問題となってきている。

このような状況から、HIV 感染者の悪性腫瘍の治療の標準化が重要となってきているが、その

終末期治療の充実が求められるようになってきている。今回、本邦での悪性腫瘍合併の HIV 感染者の終末期診療の実態を明らかにするため、全国の HIV 拠点病院、緩和ケア施設にアンケート調査を行った。

B. 研究方法

全国のエイズ拠点病院 387 施設、緩和ケア施設 285 施設にアンケートを郵送にて配布した。回収はエイズ拠点病院 226 施設 (59.8%)、緩和ケア施設 179 施設 (62.8%) であった。

アンケート内容

HIV 拠点病院

- HIV 感染悪性腫瘍患者の終末期医療の経験はあるか？
 - ✓ 経験人数
 - ✓ 最期を迎えた場所
 - ✓ 緩和ケアで困ったこと
 - ✓ 緩和ケアに関わった職種

✓ 緩和ケアチームの介入

- HIV 感染悪性腫瘍患者の受入についてホスピスや在宅ケアに断られたことはあるか？

✓ 断られた理由

緩和ケア施設

- HIV 感染悪性腫瘍患者の経験はあるか？
 - ✓ 経験人数
 - ✓ 緩和ケアで困ったこと
 - ✓ 緩和ケアに関わった職種
- HIV 感染悪性腫瘍患者の受入を断ったことはあるか？
 - ✓ 断った理由
 - ✓ HIV 患者のホスピス受入対象についての考え方。
- ARV が出来高算定可能であることの認識

(倫理面への配慮)

アンケート調査であり、個人情報を含まない。

C. 研究結果

緩和ケア施設

- がん診療拠点病院は 59 施設 (33.0%) であった。
- HIV 感染者の入院の経験があったのは 17 施設 (9.5%) だった。そのうち 11 施設はがん拠点病院であった。
- 17 施設中で、HIV 感染者の過去の入院人数は 1 人が 8 施設、2 人が 3 施設、3 人が 3 施設、4 人が 1 施設、5 人が 2 施設であった。また、HIV 感染悪性腫瘍患者は 0 人が 4 施設、1 人が 6 施設、2 人が 1 施設、3 人が 4 施設、4 人が 2 施設であった。
- 緩和ケアで困ったと返答した施設は

8 施設。

困った内容は家族の心理的支援についてが 5 施設、CART の適正使用が 4 施設、患者の心理的支援については 4 施設、家族への HIV 感染の告知の問題についてが 4 施設、CART が高額であることが 2 施設、日和見疾患のチェックや治療についてが 1 施設。

- 終末期ケアに関わった職種は、医師 15 施設 (100%)、看護師 15 施設 (100%)、薬剤師 6 施設 (40%)、歯科医師 2 施設 (13.3%)、栄養士 4 施設 (26.7%)、ソーシャルワーカー 8 施設 (53.3%)、心理職 5 施設 (33.3%)、理学療法士 3 施設 (20%)、作業療法士 1 施設 (6.7%)、言語療法士 0 施設 (0%)、宗教家 0 施設 (0%)。2 施設が未回答。
- 過去に HIV 感染患者の受け入れを断ったことがあるのは、20 施設 (11.2%)。その理由は、HIV 感染症・診療について経験や知識が乏しいため 12 施設 (60%)、ARV 内服していたため 12 施設 (60%)、緩和ケアスタッフの受け入れに対する動揺が強かったため 4 施設 (20%)、日和見疾患の併発がありケアが困難と考えたため 3 施設 (15%)、家族へ HIV 感染の告知がされていなかったため 2 施設 (10%)、HIV 脳症で本人の意思確認が不可能であったため 2 施設 (10%)、HIV 感染者への精神ケアが困難と考えたため 1 施設 (5%)。
- HIV/AIDS 患者の緩和ケア病棟への受け入れ対象についての考え方につ

いての質問。CART 内服中でも緩和ケア施設へ受け入れ対象であるは 62 施設 (34.6%) であり、117 施設 (65.4%) は CART 内服中である場合は緩和ケア施設へ受け入れ対象ではないとの回答であった。HIV 感染について家族に告知がされていない場合でも緩和ケア病棟の受け入れ対象であると考えているのは 37 施設 (20.7%) であり、142 施設 (79.3%) は家族に HIV 感染について告知していない場合は緩和ケア施設適応ではないと考えていた。肝炎や脳症などの日和見感染がある場合でも緩和ケア病棟の受け入れ対象と考えている施設は 77 施設 (43.0%) であった。適応障害などを含む精神疾患がある場合でも緩和ケア病棟の対象であると考えている施設は 68 施設 (38.0%) であった。

- 抗 HIV 薬が出来高算定可能であることを知っていた施設は 38 施設 (21.2%)、知らなかったが 141 施設 (78.8%) であった。

エイズ拠点病院

- がん拠点病院は 145 施設 (64.2%) であった。
- HIV 感染悪性腫瘍患者の緩和ケアの経験があるのは 55 施設 (24.3%) であった。経験人数は 1-5 人が 46 施設 (83.6%)、6-10 人が 4 施設 (7.3%)、11-20 人が 2 施設 (3.6%)、21 人以上が 2 施設 (3.6%) であった。未記入が 1 施設あった。
- 亡くなられた場所については、各々の

病棟が 38 施設 (69.1%)、在宅が 10 施設 (18.2%)、緩和ケア施設が 10 施設 (18.2%)、HIV 拠点病院以外の他病院へ転院 9 施設 (16.4%) であった。

- HIV 感染悪性腫瘍患者に対する緩和ケアで困ったことが「ある」と答えたのは 35 施設 (63.6%) で、「いいえ」と答えたのは 20 施設 (36.4%) であった。
- 終末期ケアに関わった職種は、医師 52 施設 (100%)、看護師 50 施設 (96.2%)、薬剤師 36 施設 (69.2%)、歯科医師 7 施設 (13.5%)、栄養士 14 施設 (26.9%)、ソーシャルワーカー 44 施設 (84.6%)、心理職 26 施設 (50.0%)、理学療法士 10 施設 (19.2%)、作業療法士 4 施設 (7.7%)、言語療法士 3 施設 (5.8%)、宗教家 0 施設 (0%)。3 施設が未回答。
- 緩和ケアチームの介入について。困った場合のみ緩和ケアチームに相談するが 32 施設 (58.2%)、すべての患者を緩和ケアチームが介入するが 13 施設 (23.6%)、緩和ケアチームがないが 4 施設 (7.3%)、緩和ケアチームはあるが依頼しないは 2 施設 (3.6%)。
- HIV 患者、HIV 感染悪性腫瘍患者を緩和ケア施設に紹介して移行できなかった経験があるのは全施設では 19 施設 (8.4%)。HIV 感染悪性腫瘍患者の緩和ケアを経験した施設では 16 施設 (29.1%)。移行できなかった、経験がないのは 207 施設。

D. 考察

国内の HIV 拠点病院 378 施設、緩和ケア施設 285 施設へ HIV 感染悪性腫瘍患者の終末期医療に関するアンケート調査を行った。約 60%

の返答を受け取った。我が国の緩和ケア施設への移行は、緩和ケア施設側の知識や経験不足、CART 内服していることが理由で、難しい状況であることがわかった。また、当該患者の診療には心理職、ソーシャルワーカー、薬剤師など多種職が関わっていた。緩和ケア施設における HIV 診療に関する知識の普及が必要であると考えられた。

E. 結論

HIV 感染悪性腫瘍患者の医療では終末期診療も含めた総合的な取り組みが必要であると考えられる。

F. 健康危機情報

現時点では該当せず

G. 研究発表

論文発表

- 1) Kojima Y, Ohashi H, Nakamura T, Nakamura H, Yamamoto H, Miyata Y, Iida H, Nagai H. Acute thrombotic thrombocytopenic purpura after pneumococcal vaccination. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2014 Jan 24. [Epub ahead of print]
- 2) Kojima Y, Hagiwara S, Uehira T, Ajisawa A, Kitanaka A, Tanuma J, Okada S, Nagai H. Clinical Outcomes of AIDS-related Burkitt Lymphoma: A Multi-institution in Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 2014 Feb 20. [Epub ahead of print]
- 3) Ota Y, Hishima T, Mochizuki M, Kodama Y, Moritani S, Oyaizu N, Mine S, Ajisawa A, Tanuma J, Uehira T, Hagiwara S, Yajima K, Koizumi Y, Shirasaka T, Kojima Y, Nagai H, Yokomaku Y, Shiozawa Y, Koibuchi T, Iwamoto A, Oka S, Hasegawa H, Okada S, Katano H. Classification of AIDS-related lymphoma cases between 1987 and 2012 in Japan based on the WHO classification of lymphomas, fourth edition. *Cancer Med*. 2014 Jan 10. [Epub ahead of print]
- 4) Mizuno H, Sawa M, Yanada M, Shirahata M, Watanabe M, Kato T, Nagai H, Ozawa Y, Morishita T, Tsuzuki M, Goto E, Tsujimura A, Suzuki R, Atsuta Y, Emi N, Naoe T. Micafungin for empirical antifungal therapy in patients with febrile neutropenia: multicenter phase 2 study. *Int J Hematol*. 98(2):231-6. 2013.
- 5) Yasuda T, Suzuki R, Ishikawa Y, Terakura S, Inamoto Y, Yanada M, Nagai H, Ozawa Y, Ozeki K, Atsuta Y, Emi N, Naoe T. Randomized controlled trial comparing ciprofloxacin and cefepime in febrile neutropenic patients with hematological malignancies. *Int J Infect Dis*. 17:e385-90.2013
- 6) Goto H, Kojima Y, Nagai H, Okada S. Establishment of a CD4-positive cell line from an AIDS-related primary effusion lymphoma. *Int J Hematol*. 97(5):624-33. 2013
- 7) 永井宏和 腫瘍崩壊症候群への対応、臨床腫瘍プラクティス、10、78-81、2014
- 8) 徳永隆之、永井宏和 ホジキンリンパ腫、日本臨床、73、538-541、2014
- 9) 永井宏和 濾胞性リンパ腫、血液疾患最新の治療 2014-2016、直江知樹、小澤敬也、中尾眞二 編 南江堂 pp171-175、2014
- 10) 永井宏和 ホジキンリンパ腫、造血器腫瘍診療ガイドライン 日本血液学会編、金原出版 pp246-267、2013
- 11) 永井宏和 悪性リンパ腫における TLS リスク評価、CQ、腫瘍崩壊症候群(TLS)診療ガイドライン 日本臨床腫瘍学会編、

pp19-20、pp32-41、金原出版、2013

- 12) 永井宏和 白血球減少、ナーシンググラフィカ 健康の回復と看護 造血機能障害/免疫機能障害 メディカ出版 pp27-31、2014
- 13) 永井宏和 治療薬剤、1. 濾胞性リンパ腫、新しい診断と治療の ABC79(最新医学・別冊)、129-137、2013
- 14) 永井宏和 悪性リンパ腫に対する抗体療法、最新医学 69、426-432、2014
- 15) 永井宏和 ホジキンリンパ腫治療の新展開、Trends in Hematological Malignancies 5、52-53、2013
- 16) 永井宏和 濾胞性リンパ腫—標準療法と今後の課題、日本医師会雑誌 142、1041-1046、2013
- 17) 永井宏和 HIV 関連リンパ腫治療の最近の進歩、血液内科 67、89-88、2013
- 18) 永井宏和 HIV 関連リンパ腫、血液症候群(第2版) 日本臨床(別冊) 394-398、2013
- 19) 永井宏和 Hodgkin リンパ腫、カラーテキスト血液病学、木崎昌弘編(中外医学社) 498-505、2013
- 20) 永井宏和、直江知樹 分子標的治療薬の種類、命名法、臨床課題、特集 外科医が知っておくべき癌治療の薬物療法、外科(増刊号) 1273-1276、2013
- 21) 永井宏和 悪性リンパ腫—治療のポイント. 日本内科学会誌 101 : 2322-2329、2013

学会発表

(国際学会)

- 1) Hirokazu Nagai, Takaaki Chou, Gen Kinoshita, Mingshun Li, Eric Bleickardt, Shinsuke Iida. Phase 1 Study of Elotuzumab +

Lenalidomide/dexamethasone (Len/dex) in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RR MM). 14th International Myeloma Workshop, Kyoto, April 3 -7, 2013

- 2) Yoshiko Inoue, Teruhiko Terasawa, Masahiro Niimi, Michihiro Hidaka, Kazutaka Sunami, Shuichi Hanada, Morio Sawamura, Shin-ichiro Yoshida, Seiichi Okamura, Isao Yoshida, Takuya Komeno, Kiyoshi Kitano, Hiroshi Takatsuki, Keizo Horibe, Hirokazu Nagai. The prevalence of HCV infection in B cell lymphoma is not high in Japan: a multicenter prospective study. 12th International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, Switzerland, June 19-22, 2013
- 3) Kyouhei Yamada, Morio Sawamura, Takeshi Shimomura, Makoto Takeuchi, Shuichi Hanada, Takuya Komeno, Michihiro Hidaka, Takahiro Yano, Kiyoshi Kitano, Isao Yoshida, Nobumasa Inoue, Keizo Horibe, Watanabe Tomoyuki, Kazutaka Sunami, and Hirokazu Nagai. Intensified rituximab induction followed by rituximab maintenance for low grade B cell lymphoma: a multicenter, phase II study. 55th American Society of Hematology Annual Meeting. New Orleans, USA December 7-10, 2013
- 4) Dai Chihara, Naoko Asano, Tomohiro Kinoshita, Yoshinobu Maeda, Kosei Matsue, Ken Ohmachi, Masataka Okamoto, Ishikazu Mizuno, Toshiki Uchida, Hirokazu Nagai, Michinori Ogura, and Ritsuro Suzuki. Simplified MIPI Is a Valid Prognostic Index In The Rituximab Era: Multicenter MCL Study In Japan. 55th American Society of Hematology

Annual Meeting. New Orleans, USA
December 7-10, 2013

- 5) Hiroyuki Nakamura, Hirokazu Nagai, Tomoyuki Watanabe, Takahiro Yano, Naokuni Uike, Seiichi Okamura, Shuichi Hanada, Fumio Kawano, Kazutaka Sunami, Nobumasa Inoue, Shin-ichiro Yoshida, Takeshi Shimomura, Kiyoshi Kitano, Morio Sawamura, and Keizo Horibe, Impact Of Sex On Clinical Outcomes Of Mature B Cell Lymphoma In The Rituximab Era: A Multicenter, Retrospective Study. 55th American Society of Hematology Annual Meeting. New Orleans, USA December 7-10, 2013

(国内学会)

- 1) 石田梓、小島勇貴、今村淳治、中村裕幸、山本秀行、宮田泰彦、大橋春彦、飯田浩充、森谷鈴子、永井宏和. HIV-associated multicentric Castleman disease に対して Rituximab 療法を行った 1 例. 第 53 回日本リンパ網内系学会総会、2013 年 5 月 16 - 18 日、京都
- 2) 中村あゆみ、小島勇貴、小暮啓人、北川智余恵、横幕能行、永井宏和、坂英雄. HIV 感染悪性腫瘍患者における抗 HIV 薬と抗がん剤併用の安全性の検討. 第 11 回日本臨床腫瘍学会学術集会、2013 年 8 月 29 日—31 日、仙台
- 3) Yuki Kojima, Suzuko Moritani, Hiroyuki Nakamura, Hideyuki Yamamoto, Yasuhiko Miyata, Hiroatsu Ida, Haruhiko Ohashi, Hirokazu Nagai. Feasibility of highly intensive chemotherapy for AIDS-related Burkitt lymphoma. 第 11 回日本臨床腫瘍学会学術集会、2013 年 8 月 29 日—31 日、仙台

- 4) Kenji Sugiyama, Yuki Kojima, Suzuko Moritani, Hiroyuki Nakamura, Hideyuki Yamamoto, Yasuhiko Miyata, Hiroatsu Iida, Hirokazu Nagai. Effectiveness of DA-EPOCH-R therapy in patient with double-hit lymphoma and chronic kidney disease on hemodialysis. 第 11 回日本臨床腫瘍学会学術集会、2013 年 8 月 29 日—31 日、仙台
- 5) Hirokazu Nagai. Recent advances in the treatment of Hodgkin lymphoma. 第 11 回日本臨床腫瘍学会学術集会(シンポジウム)、2013 年 8 月 29 日—31 日、仙台
- 6) 萩原和美、宮田泰彦、永井宏和. マントル細胞リンパ腫細胞株におけるポリノスタットとキナーゼ阻害剤の相乗効果. 第 72 回日本癌学会学術総会、2013 年 10 月 3 日 - 5 日、横浜
- 7) Morio Matsumoto, Souji Shimomura, Makoto Takeuchi, Shuichi Hanada, Takuya Komeno, Kazutaka Sunami, Michihiro Hidaka, Takahiro Yano, Kiyoshi Kitano, Isao Yoshida, Nobumasa Inoue, Keizo Horibe, Morio Sawamura, Tomoyuki Watanabe, Hirokazu Nagai. Rituximab induction and maintenance for low grade B cell lymphoma: multicenter phase II study of Japan. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology. October 11-13, 2013, Sapporo
- 8) Makoto Nakamura, Teruhiko Terasawa, Masahiro Niimi, Michihiro Hidaka, Kazutaka Sunami, Shuichi Hanada, Morio Sawamura, Shin-ichiro Yoshida, Seiichi Okamura, Isao Yoshida, Takuya Komeno, Kiyoshi Kitano, Takahiro Yano, Hiroshi Takatsuki, Keizo

- Horibe, Hirokazu Nagai. The prevalence of HCV infection in B cell lymphoma: a multicenter, prospective study. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology. October 11-13, 2013, Sapporo
- 9) Hiroyuki Nakamura, Tomoyuki Watanabe, Takahiro, Naokuni Uike, Seiichi Okamura, Shuichi Hanada, Fumio Kawano, Kazutaka Sunami, Nobumasa Inoue, Shin-ichiro Yoshida, Takeshi Shimomura, Kiyoshi Kitano, Morio Sawamura, Keizo Horibe, Hirokazu Nagai. Impact of sex on clinical outcomes of mature B cell lymphoma in the rituximab era- a multicenter, retrospective study-. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology. October 11-13, 2013, Sapporo
- 10) Yuta Hasegawa, Yuki Kojima, Hiroyuki Nakamura, Hideyuki Yamamoto, Takayuki Tokunaga, Yasuhiko Miyata, Hiroatsu Iida, Tomoki Naoe, Hirokazu Nagai. The outcome of Follicular lymphoma with extranodal lesion. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology. October 11-13, 2013, Sapporo
- 11) Hirokazu Nagai. Progress in the treatment of B-cell lymphoma-symposium. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology. October 11-13, 2013, Sapporo
- 12) Teruhiko Terasawa, Nikolaos Trikalinos, Yuki Kojima, Issa Dahabrech, Hirokazu Nagai, Benjamin Djulbegovic. Prognostic studies of previously untreated symptomatic multiple myeloma: An empirical appraisal. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology. October 11-13, 2013, Sapporo
- 13) Kazumi Hagiwara, Yasuhiko Miyata, Hirokazu Nagai. The synergic effect of vorinostat and kinase inhibitor in MCL cell line. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology. October 11-13, 2013, Sapporo
- 14) 石田梓、小島勇貴、中村裕幸、山本秀行、徳永隆之、宮田泰彦、永井宏和、飯田浩充、直江知樹. 難治性慢性 GVHD に対して Rituximab 療法を行った 1 例. 第 222 日本内科学会東海地方会例会、2014 年 2 月 23 日、名古屋
- 15) 長谷川祐太、小島勇貴、中村裕幸、山本秀行、徳永隆之、宮田泰彦、永井宏和、飯田浩充、直江知樹. 当院における後期高齢者急性骨髄性白血病の治療成績の検討. 第 222 日本内科学会東海地方会例会、2014 年 2 月 23 日、名古屋
- 16) 中村裕幸、山本秀行、小島勇貴、宮田泰彦、飯田浩充、永井宏和、直江知樹. I 型クリオグロブリン血症を合併した多発性骨髄腫の 1 例. 第 222 日本内科学会東海地方会例会、2014 年 2 月 23 日、名古屋

H. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

