6 東海ブロックのHIV医療体制の整備

分担研究者　横幕 能行
独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター　エイズ総合診療部長

研究要旨

後天性免疫不全症候群に関する特定感染症予防指針の改正にあたり、今後のHIV感染症/エイズの医療体制の現況把握と整備課題抽出のため、東海ブロックでは症例数が最も多い名古屋医療センター定期通院中のHIV陽性者の現況の解析を行なった。入院、死亡及び悪性疾患罹患事例の検討から、名古屋医療センターの医療圏においては、院内他科他部門、拠点病院に限らない地域内の他施設との連携による医療・福祉サービスが提供されていることが明らかとなった。血友病薬害被害者の救済医療体制の整備には、近い将来、HIV感染症/エイズの診療体制より血友病診療体制整備に依存する部分が大きくなる可能性があり、今後、血友病診療医等との連携を強化する必要がある。

背景

我が国において、拠点病院に定期通院中の血友病薬害被害者（以下被害者）を含むHIV感染者及びエイズ患者（以下HIV陽性者）のほとんどは、抗HIV療法によりウイルス量が抑制されている。今後、HIV陽性者の予後改善のために求められることは、HIV感染症/エイズ（以下エイズ）が直接関係しない合併症等への対応の充実である。また、HIV陽性者の高齢化もあり、療養に必要とされる病床の種別も多岐に及ぶ。これらの理由から現在の拠点病院のみに依存する診療体制では対応困難な事例が増えている。

この状況を受けて、平成30年1月18日に改正された後天性免疫不全症候群に関する特定感染症予防指針（以下エイズ予防指針）では、第三「医療の提供」に、各種拠点病院の機能を明確化し、地域の実情に応じて、拠点病院と地域の病院等間の機能分担による診療連携により地域での包括的な医療体制を確保することが求められている。また、医療機関内ではエイズ診療担当医を中心に診療科及び部門間の連携を強化し、医療機関全体で対応できる体制の整備が重要とされる。さらに、長期療養・在宅療養支援体制等の整備のため、ブロック及び中核拠点病院相互の連携によるコーディネーションにより、各種拠点病院と慢性期病院、介護サービス事業所等との連携体制の構築を図ることが求められている。

A．研究目的

東海ブロックで症例数が最も多い名古屋医療センター（以下、当院）における、定期通院者の年齢構成、最近の入院、死亡及び悪性疾患発症症例の解析を行い、東海ブロック内の拠点病院と知見を共有するためにエイズ診療の現状を把握するとともに、今後求められる医療体制について考察する。

B．研究方法

2016年6月末時点に当院定期通院中で抗HIV療法継続中のHIV陽性者の年齢構成を調査した。また、2017年1月から6月末までの入院症例の入院事由、転帰及び診療主科を調査する。2012年から2016年までの当院定期通院中のHIV陽性者の死亡症例の症例数と死亡事由及び看取りの場を調査する。悪性疾患合併症例については、癌腫、予後、転帰を調査する。

（倫理面への配慮）

本研究班の研究活動においては、患者個人のプライバシーの保護、人権擁護が最優先される。本研究

班における臨床研究によっては、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理審査、疫学研究に関する倫理審査、臨床研究に関する倫理審査を当該施設において適宜受けてこれを実施する。

C．研究結果

1．当院抗 HIV 療法継続中の HIV 陽性者の年齢構成

2016年4月1日から9月30日の間に、当院に定期通院し抗HIV療法継続中のHIV陽性者は1,273人であった。調査期間中の未治療者は集計に含まれていない。図1に2016年10月1日時点の年齢構成を示す。身体障害者手帳を取得していれば後期高齢者医療制度の適応となる65歳以上のHIV陽性者は163人（12.8%）であった。

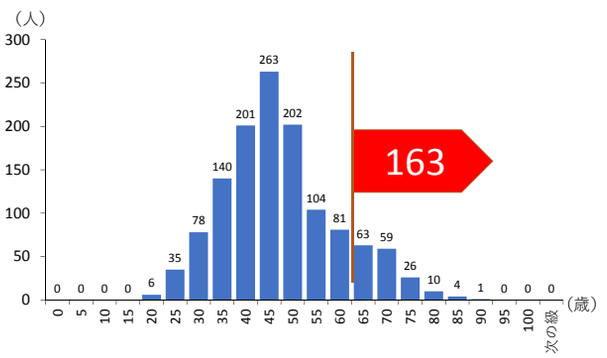
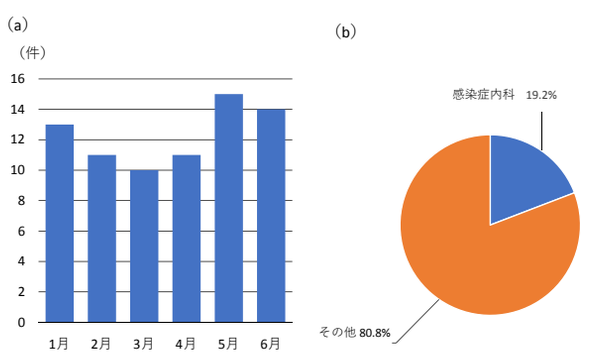


図1　治療継続者の年齢構成
2016年4月1日から9月30日の間に、当院に定期通院し抗HIV療法継続中のHIV陽性者の年齢構成。調査期間中の未治療者は集計に含まれていない。65歳以上のHIV陽性者は163人(12.8%)であった。

2．入院症例の検討

2017年1月1日から6月30日までの半年間の入院延件数は74件で、毎月約10件の入院があった（図2a）。エイズ発症例等でHIV陽性者の診療担当科である感染症内科が主科となったのは14件（19.2%）であった（図2b）。入院目的は合併疾患治療のための手術や治療が主で、多くの診療科が入院主科として診療にあたっていた（図2c）。転帰は軽快退院する症例がほとんどであった。死亡は循環器内科主科で拡張型心筋症による一例のみであった。



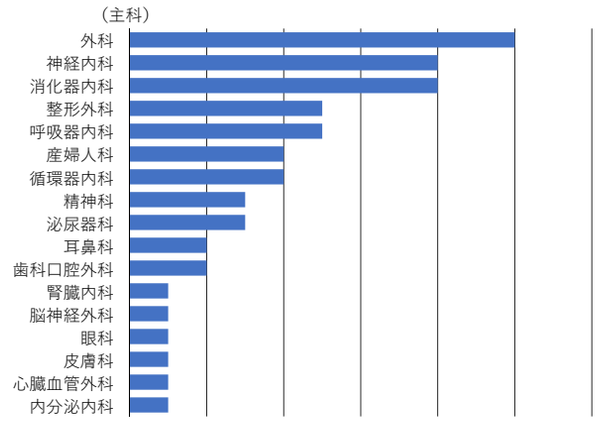


図2　入院症例
2017年1月1日から6月30日までの半年間の入院延件数は74件。で、毎月約10件の入院があった(a)月別入院件数、(b)感染症内科の主科の割合、(c)感染症内科以外の診療科の担当入院件数。

3．死亡症例の検討

2012年から2016年までの当院定期通院中のHIV陽性者の死亡症例は42例であった。毎年約10例の死亡があり、毎年2例程度、自死及び変死が占める。エイズ指標疾患を発症して死亡する例は年々減少しており、2016年は自死及び変死を除くと全例が合併症による死亡であった（図3）。

自死及び変死を除く死亡事例は、年々当院以外で看取られる割合が増加していることが明らかになった。2016年の死亡事由は全例が心血管病等エイズ非関連疾患や自死等が占め、自死等を除く事例の看取りの場所は他院、居宅及び施設で、当院で看取りを迎えた例はなかった（図4）。

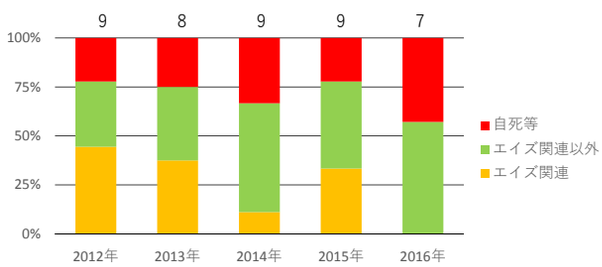


図3　死亡症例の検討
2012年から2016年までの当院定期通院中のHIV陽性者の死亡症例42例の年次別件数と死因の内訳。2016年は自死及び変死を除くと全例が合併症による死亡であった。最上段に各年の死亡件数を示す。

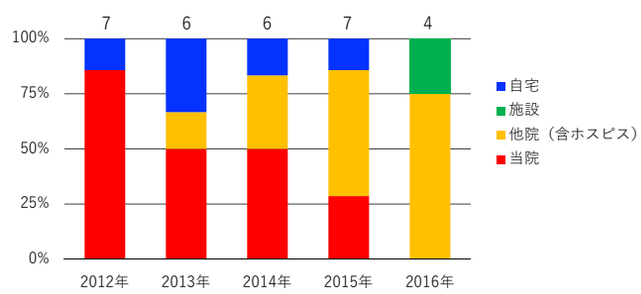


図4　死亡症例の看取りの場
2012年から2016年までの当院定期通院中のHIV陽性者の死亡症例から自死・変死をのぞいた30件の年次別の看取りの場の内訳。最上段に各年の自死・変死を除く死亡件数を示す。

4．悪性疾患合併症例の検討

2012年1月から2016年12月末の5年間に当院に定期通院中に悪性疾患の確定診断がなされたのは61例で、近年、新規に悪性疾患と診断される症例は10例以上であった（図5a）。また、エイズと診断されてから10年以上経過して悪性疾患を合併が9例あった（図5b）。分類であるが、浸潤性子宮頸癌を含むAIDS-defining cancers（ADC）、子宮頸癌、肛門部扁平上皮癌、肝細胞癌等のinfection-related non-AIDS-defining cancers（NADC）及びinfection-unrelated NADC（other NADC）に分類して詳細に検討した。なお、今回の検討では胃癌はOther NADCとした。

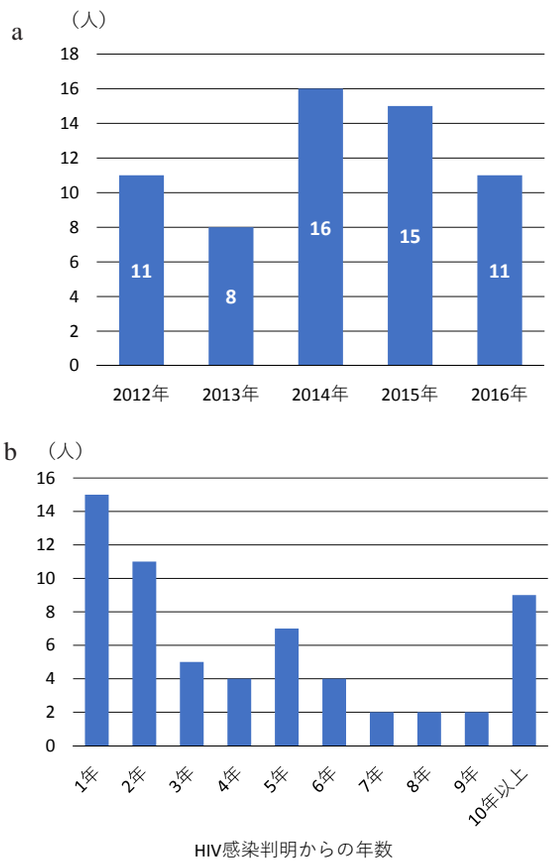


図5　悪性疾患症例数の年次毎の件数
2012年1月から2016年12月末の5年間に当院に通院中に悪性疾患と確定診断された61件。(a) 年次別の件数の推移、(b)HIV感染判明後から悪性疾患と診断されるまでの年数別の件数。

a

原病の関連	件数	診断時年齢*
ADC	24	45.5 (21-78)
NADC	9	45.0 (35-55)
Other NADC	28	58.0 (40-79)

* 中央値（最小-最高）

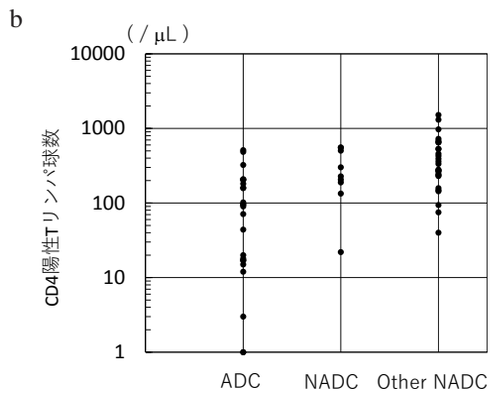


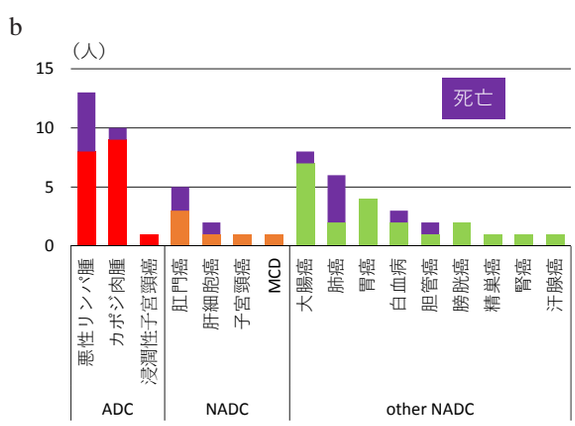
図5　(a)悪性疾患61件の分類と
(b)悪性診断診断時のCD4陽性Tリンパ球数
ADC: 浸潤性子宮頸癌を含むAIDS-defining cancers、NADC: 子宮頸癌、肛門部扁平上皮癌、肝細胞癌等のinfection-related non-AIDS-defining cancers、Other NADC: infection-unrelated NADC (other NADC)、なお、今回の検討では胃癌はOther NADCとした。

ADC、NADC及びother NADCはそれぞれ24, 9, 28件で、診断時年齢の中央値はOther NADCが58.0と高かった（図5a）。診断時のCD4数はADC、NADC及びother NADCでそれぞれ92.5/μL（1～512）、228.0/μL（22～556）、334.0/μL（40～1514）であった（図5b）。

予後を調べると、悪性疾患合併例の死亡は16例でADCでは悪性リンパ種、NADCでは肛門癌、other NADCでは肺癌で、他の悪性疾患に比べて死亡例の割合が高かった（図6a、b）。近年、当院以外での看取りの症例が増加していた（図6c）。

a

原病の関連	器官・病原体	疾病	件数
ADC	造血器	悪性リンパ種	6
NADC	HBV	肝がん	1
	HPV	肛門がん	2
Other NADC	呼吸器	肺がん	4
	消化管	大腸がん	1
	肝・胆・膵	胆管がん	1
	造血器	急性骨髄性白血病	1



c

年	死亡者	自院外看取り
2012	3	0
2013	2	0
2014	4	2（ホスピス１）
2015	5	4（自宅１）
2016	2	2（施設 １）

図6　悪性疾患による死亡16例の解析
(a)分類、疾患別の死亡件数、(b)癌種別件数とその死亡件数、(c)悪性疾患による死亡例の年次別件数と看取りの場別の件数内訳。

D．考察

名古屋医療センターは、エイズ治療のブロック拠点及び中核拠点病院であるが、医療圏において高度急性期・急性期医療、がん医療の拠点及び災害拠点の役割を担っている。

エイズ診療においては、愛知県全域と三重県北勢、岐阜県西濃及び東濃を主な医療圏とし、そのほぼ全例のHIV陽性者の専門的治療を担っている。

入院症例の解析からは、施設内では、エイズ診療担当医と診療科及び部門間が連携し、特に急性期及び高度医療の適応となる合併症については、医療機関全体で対応する体制が構築されていると考える。

死亡症例の解析で、当院で死亡する症例が減少していることが明らかになった。とりわけ悪性疾患合併例の死亡例の解析では、近年、ホスピスを含む他院、施設及び居宅での看取りが非HIV陽性者と同様に行われるようになっていた。当院においては、抗HIV療法が導入され治療成功しているHIV陽性者に対して、HIV非感染者と同様の医療や福祉サービスが提供されていると考えられる。

HIV陽性者の予後改善に加え、公衆衛生や医療経済の観点から確実に抗HIV療法を行うことが必要なこと、また、自立支援医療制度等の事由から、抗HIV療法は今後も主に拠点病院が行うことが多いと考えられる。しかしながら、従前から指摘されているように、全国の拠点病院が高度急性期・急性期医療機関であることを考慮すると、高齢、要支援・要介護、癌末期のHIV陽性者に対しては、非HIV陽性者と同様に、例えば高齢者であれば地域包括ケアシステムに沿って対応することになる。今後は当院で得られた知見等をブロック内の中核及び拠点病院と共有し、拠点病院のみに依存しない、制度設立当時の理念に従った拠点病院診療体制の構築を行う必要がある。

体制の構築には、各県もしくは医療圏における拠点病院体制の再構築が必要になると思われる。しかしながら地域の医療・福祉の資源、拠点病院が医療圏内で担う機能、HIV陽性者の定期通院者数、各種インフラ等の違いがあることから、指針に記載されたように、地域の実情に応じて、拠点病院と地域の病院等間の機能分担による診療連携によって地域での包括的な医療体制を確保する必要がある。

被害者の救済医療については、例えば外傷や頭蓋内疾病等により救急外来搬送された際、緊急で使用する凝固因子製剤の配置を考慮する必要がある。手術を始めとする観血的処置時の止血管理についても少なくともコンサルト先は確保されなければならない。

HIV感染症のみのコントロールであれば、現在も社会福祉制度の適応で自己負担が生じない条件下であれば、往診医による処方で十分可能となっている。被害者救済医療を主体に考える場合は、血友病診療に従事する医師は、エイズの診療体制に加えて血友病の診療体制を整える必要がある。血友病診療に従事する医師はエイズの診療に従事している医療者よりも少ないと思われ、関連する学会と連携して対応を検討する必要がある。

E．結論

抗HIV療法の進歩により、予測されたように高齢のHIV陽性者が増加し、HIV感染症が直接関係しない合併症や悪性疾患に罹患する事例が増加している。要求される医療の内容は質、量ともに広範多岐となり、高度救急、高度医療を担っていることが多い拠点病院は、その機能を逸脱した対応を求められることもある。現在の拠点病院に高度に依存する診療を継続すると、エイズ診療を担う医療機関の機能に影響を与えることから、医療圏全体としては好ましくなく、被害者をはじめHIV陽性者に最良の医療・福祉を提供できる環境を整えることが困難になる。改正されたエイズ予防指針の方針に沿った医療体制整備が求められる。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1．論文発表

1) Dwyer DE, Lynfield R, Losso MH, Davey RT, Cozzi-Lepri A, Wentworth D, Uyeki TM, Gordin F, Angus B, Qvist T, Emery S, Lundgren J, Neaton JD; INSIGHT Influenza Study Group. Comparison of the Outcomes of Individuals With Medically Attended Influenza A and B Virus Infections Enrolled in 2 International Cohort Studies Over a 6-

Year Period: 2009-2015. Open Forum Infect Dis. 4(4):ofx212. 2017.
2) Furukawa S, Uota S, Yamana T, Sahara R, Iihara K, Yokomaku Y, Iwatani Y, Sugiura W. Distribution of Human Papillomavirus Genotype in Anal Condyloma Acuminatum among Japanese Men: the Higher Prevalence of High Risk Human Papillomavirus in Men Who Have Sex with Men with HIV Infection. AIDS Res Hum Retroviruses. in press, 2017.
3) Gangcuangco LMA, Sawada I, Tsuchiya N, Do CD, Pham TTT, Rojanawiwat A, Alejandria M, Leyritana K, Yokomaku Y, Pathipvanich P, Ariyoshi K. Regional Differences in the Prevalence of Major Opportunistic Infections among Antiretroviral-Naïve Human Immunodeficiency Virus Patients in Japan, Northern Thailand, Northern Vietnam, and the Philippines. Am J Trop Med Hyg. 97(1):49-56, 2017.
4) Pett SL, Amin J, Horban A, Andrade-Villanueva J, Losso M, Porteiro N, Madero JS, Belloso W, Tu E, Silk D, Kelleher A, Harrigan R, Clark A, Sugiura W, Wolff M, Gill J, Gatell J, Clarke A, Ruxrungtham K, Prazuck T, Kaiser R, Woolley I, Alberto Arnaiz J, Cooper D, Rockstroh JK, Mallon P, Emery S; MARCH study group. Week 96 results of the randomized, multicentre Maraviroc Switch (MARCH) study. HIV Med. 19(1):65-71, 2017.
5) Hachiya A, Kirby KA, Ido Y, Shigemi U, Matsuda M, Okazaki R, Imamura J, Sarafianos SG, Yokomaku Y, Iwatani Y. Impact of HIV-1 Integrase L74F and V75I Mutations in a Clinical Isolate on Resistance to Second-Generation Integrase Strand Transfer Inhibitors. Antimicrob Agents Chemother. 25;61(8). pii: e00315-17, 2017.
6) Nakashima M, Tsuzuki S, Awazu H, Hamano A, Okada A, Ode H, Maejima M, Hachiya A, Yokomaku Y, Watanabe N, Akari H, Iwatani Y. Mapping Region of Human Restriction Factor APOBEC3H Critical for Interaction with HIV-1 Vif. J Mol Biol. 21;429(8):1262-1276, 2017.
7) Iwamoto A, Taira R, Yokomaku Y, Koibuchi T, Rahman M, Izumi Y, Tadokoro K. The HIV care cascade: Japanese perspectives. PLoS One. 20;12(3):e0174360. eCollection 2017.
8) 安藤 稔, 横幕能行．慢性透析療法を受けているHIV陽性患者数　HIV/エイズ拠点病院の最新データに基づく調査．日本透析医学会雑誌．50(10)621-627,2017.

2. 学会発表

1) Atuko Hachiya, Masaaki Nakashima, Yoko Ido, Urara Shigemi, Masakazu Matsuda, Reiko Okazaki, Junji Imamura, Karen A.Kirby, Stefan G.Sarafianos, Yoshiyuki Yokomaku, Yasumasa Iwatani．Impact of Clinically Observed Integrase Mutations, L74f/V75I, on Second-Generation Integrase Strand Transfer Inhibitor Resistance. Retrovirus Cold Spring Harbor Laboratory Meeting. 2017 May 22.
2) Shiino T, Matsuda M, Hachiya A, Sugiura W, Yokomaku Y, Iwatani Y, Yoshimura K. Transmission cluster-specific pattern of adaptive evolution of the HIV-1 envelope gp120 protein sequence in a Japanese MSM population. International AIDS Conference 2017．2017 Jul 23.
3) Hiroaki Togami, Atsushi Hirano, Yoshiyuki Yokomaku. Correlation between UGT1A1*6 and *28 genotype, and plasma dolutegravir concentrations in Japanese HIV-1 infected patients. 9th IAS Conference on HIV Science. 2017 Jul 23.
4) Yasumasa Iwatani, Shinya Tsuzuki, Kohei Ito, Akiko Hamano, Mai Kubota, Hirotaka Ode, Tatsuya Matsuoka, Yoshiyuki Yokomaku, Nobuhisa Watanabe, Atsuko Hachiya. Analysis of structural and functional roles of the HIV-1 Vif PPLP motif region．第65回 日本ウイルス学会学術集会．2017年10月24日
5) 大出裕高, 井上歩美, 松田昌和, 蜂谷敦子, 横幕能行, 岩谷靖雅．Deep SequencingによるHIV-1のゲノム組込部位の網羅的解析法．第65回日本ウイルス学会学術集会．2017年10月24日
6) 羽柴知恵子, 三輪紀子, 水谷美枝子, 伊藤杏奈, 今村淳治, 横幕能行．HIV/エイズ患者支援からみる慢性疾患の予後向上に資する外来療養支援のあり方．第71回国立病院総合医学会．2017年11月10日
7) 平野 淳, 戸上博昭, 中畑征史, 横幕能行．HIV関連トキソプラズマ脳症に対するpyrimethamine、sulfadiazineの安全性および治療成績の評価．第66回日本感染症学会東日本地方会学術集会　第64回日本化学療法学会東日本支部総会　合同学会．2017年11月1日
8) 加藤万理, 平野 淳, 川口しおり, 稲垣雄一, 戸上博昭, 福島直子, 小暮あゆみ, 中畑征史, 今村淳治, 蜂谷敦子, 岩谷靖雅, 松本修一, 横幕能行．ABC+3TCからTAF/FTCへARTを変更した患者における腎機能検査値の経時的変化について．第31回 日本エイズ学会学術集会・総会．2017年11月24日
9) 川口しおり, 平野 淳, 加藤万理, 戸上博昭, 福島直子, 中畑征史, 小暮あゆみ, 今村淳治, 蜂谷敦子, 岩谷靖雅, 松本修一, 横幕能行．Dolutegravir,

lamivudineの２剤による維持療法に至った症例における有効性および安全性の検討．第31回日本エイズ学会学術集会・総会．2017年11月24日

10) 大出裕高, 井上歩美, 松田昌和, 蜂谷敦子, 横幕能行, 岩谷靖雅．Deep Sequencing技術を利用したHIV-1のゲノム組込部位の網羅的解析法の開発．第31回 日本エイズ学会学術集会・総会．2017年11月24日

11) Atsuko Hachiya, Karen A. Kirby, Maritza Puray-Chavez, Masakazu Matsuda, Hirotaka Ode, Urara Shigemi, Reiko Okazaki, Yoshiyuki Yokomaku, Stefan G.Sarafianos, Yasumasa Iwatani. Visualization of viral DNA dynamics during INSTI-resistant HIV-1 replication．第31回 日本エイズ学会学術集会・総会．2017年11月24日

12) 松田昌和, 蜂谷敦子, 重見 麗, 岡崎玲子, 羽柴知恵子, 高宮みさき, 鶴見 寿, 奥村暢将, 谷口晴記, 椎野禎一郎, 吉村和久, 今村淳治, 横幕能行, 岩谷靖雅．東海地方におけるHIV-1感染クラスターに関する分子疫学的解析．第31回 日本エイズ学会学術集会・総会．2017年11月24日

13) 前島雅美, 伊部史朗, 今橋真弓, 今村淳治, 蜂谷敦子, 松田昌和, 重見 麗, 岡崎玲子, 横幕能行, 岩谷靖雅．HIV-2感染症例における薬剤耐性変異の解析．第31回 日本エイズ学会学術集会・総会．2017年11月24日

14) 戸上博昭, 平野 淳, 加藤万理, 福島直子, 川口しおり, 稲垣雄一, 中畑征史, 小暮あゆみ, 今村淳治, 蜂谷敦子, 岩谷靖雅, 松本修一, 横幕能行．名古屋医療センターにおけるTenfovir alafenamide 変更例の検討．第31回 日本エイズ学会学術集会・総会．2017年11月24日

15) 羽柴知恵子, 浅海里帆, 三輪紀子, 水谷美枝子, 伊藤杏奈, 小暮あゆみ, 中畑征史, 蜂谷敦子, 岩谷靖雅, 今村淳治, 横幕能行．HIV感染者/エイズ患者の抗HIV療法導入時の福祉制度適用の現状．第31回 日本エイズ学会学術集会・総会．2017年11月24日

16) 平野 淳, 加藤万理, 福島直子, 戸上博昭, 稲垣雄一, 川口しおり, 小暮あゆみ, 中畑征史, 今村淳治, 蜂谷敦子, 岩谷靖雅, 松本修一, 横幕能行．HIV患者の合併症、ポリファーマシーの現状調査と今後の課題～処方動向からの検討～．第31回日本エイズ学会学術集会・総会．2017年11月24日

17) 松岡亜由子、桐山佳奈、杉村美奈子、石原真理、羽柴知恵子、横幕能行．HIV感染症患者における自閉症スペクトラム障害（Autism Spectrum Disorder;ASD）傾向の検討（第２報）．第31回 日本エイズ学会学術集会・総会．2017年11月25日

18) 石田陽子、中川雄真、小松賢亮、渡邊愛祈、木村聡太、松岡亜由子、桐山佳奈、横幕能行、小島賢一．HIV感染症の診療支援がカウンセラーのチーム医療への介入姿勢に与える影響の解析－医療体制班アンケート調査から－．第31回 日本エイズ学会学術集会・総会．2018年11月24日

19) Kato M, Togami H, Fukushima N, Kawaguchi S, Hirano A, Matsumoto S, Yokomaku Y. Relationship between plasma dolutegravir concentration and cause of anti- HIV therapy discontinuation. APSA-ASCEPT 2017 Joiny Scientific Meeting. 2017 Dec 5.

H．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

１． 特許取得

なし

２．実用新案登録

なし

３．その他

なし