



東京都、神奈川県、埼玉県、千葉県及び茨城県の拠点病院等に勤務する医師を対象とした研修とその効果の検証 —首都圏の医療体制整備—

研究分担者 岡 慎一
国立研究開発法人国立国際医療研究センター
エイズ治療・研究開発センター センター長

研究要旨

首都圏の医療体制整備班の活動は、首都圏における情報収集と情報発信の2つからなる。情報収集に関しては、出張研修主体から首都圏中核拠点病院連絡会議に変更し、各都県の問題点等を明らかにした。連絡会議には、医師だけでなく、看護、心理、薬剤、行政も含め、地域の問題点を包括的に把握した。情報発信に関しては、ACCで開催する定例の研修に加え、癌スクリーニングの重要性、PMDA事業を通じた個別支援の活動などを実例を示しながら報告した。

A. 研究目的

本研究の目的は、首都圏の医療体制整備にある。この目的達成のため、首都圏での医療体制の問題点を明らかにするための情報収集と、首都圏の医療の均霑化を図るため研修を中心とした情報発信を行う。また、全国でHIV診療を積極的に行っている医療機関に対する支援も行うために、出張研修なども行う。

B. 研究方法

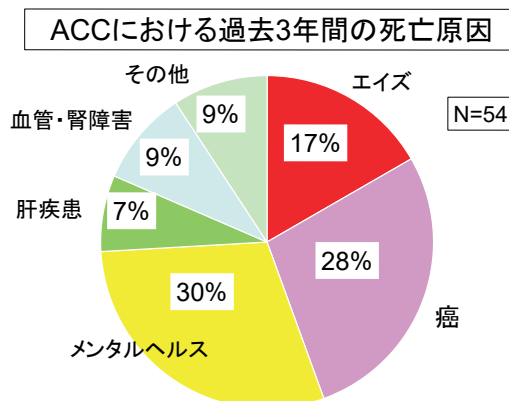
首都圏の医療体制整備に関しては、首都圏中核との連携会議を開催し、HIV診療の問題点を検討した。また、ACCで行う定例の研修に加え、2017年度は、首都圏2カ所への上張研修、首都圏外として2カ所への研修を行った。研修内容は、(1) HIV感染者のHCV治療と安定期の患者のART変更、(2) HIV感染患者の服薬支援-困難事例の支援を振り返って-、(3) ARTにおける副作用マネジメントとした。2018年度は、埼玉県、茨城県及び熊本大学への上張研修を行った。今年の研修の内容は、ACCの患者データベースから得られた重要事項である、(1) HIV感染者の癌、(2) HIV感染患者のメンタルヘルス、(3) HIV and aging、とした。2019年度は、埼玉県へ出張研修を実施した。内容は、基礎コースとPMDAによる個別支援に関して説明した。

(倫理面への配慮)

研修で使用した症例では、個人が特定できないよう配慮した。

C. 研究結果

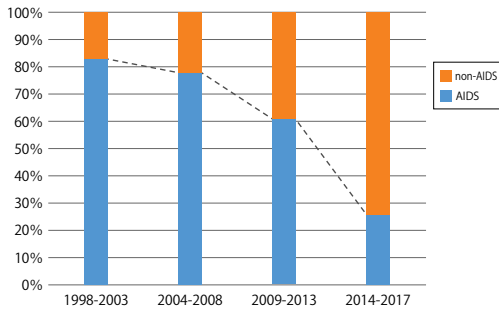
この3年間で最も重点課題として取り上げた3項目1) HIV感染者の癌、2) HIV感染者のメンタルヘルス、3) HIV感染者の加齢、について各中核拠点病院に概説した。特に、重要視したのは、近年の死亡原因の上位を占めるHIVに関連しない癌とメンタルヘルスである(図)。



上図からもわかるように、現在の主たる死因は、エイズではなく、癌やメンタルヘルス関連死となっている。癌に関しては、エイズと関連のないNADM

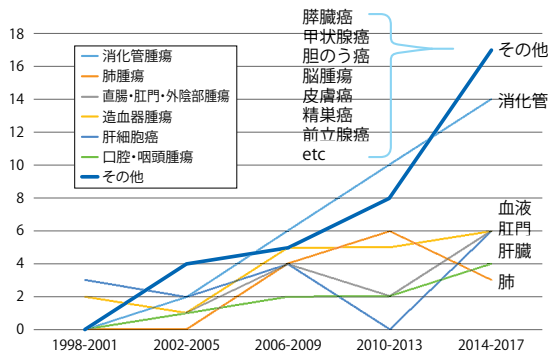
が増加傾向にあることや、多彩な癌が多発しており、今後のスクリーニング方法に関しては検討が必要である事を強調した。

NADMの比率が増加している



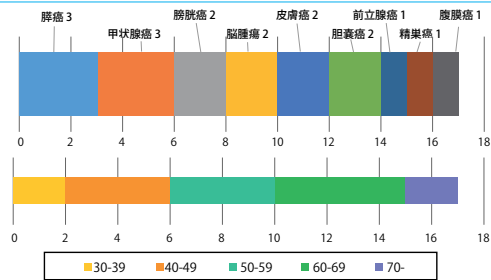
ACC data

ACCでのNADM



ACC data

2014~2017年に見られた「その他」悪性腫瘍



各年代層に極めて多彩な腫瘍が発生。どうスクリーニングするか？

ACC data

これら背景を基に実施した血友病HIV感染者に対して実施した2回の癌スクリーニングでは、予想をはるかに超える癌の prevalence と incidence の結果を得た。

背景と研究の流れ

- 1985年以前に感染している (感染から少なくとも34年以上経過している)
- 平均年齢が48.7になっている
- ほぼ全員がC型肝炎に感染していた (現在は、ほぼ全員治癒している)
- 長い治療歴があり、薬剤耐性も多い (特に、NRTIs)
- 癌の発生が増えている

Pts flow of the cancer study

```

    graph TD
      A[81] --> B[69]
      A --> C[12 no consent, car or exclusion criteria]
      B --> D[56]
      B --> E[4 car in 1st screening]
      B --> F[5 no consent]
      style D fill:#d3d3d3
      style E fill:#d3d3d3
      style F fill:#d3d3d3
  
```

1回目のスクリーニングの結果

- 平均年齢49歳の69名中、4名が悪性疾患陽性であった。
(Prevalence; 5.8%)
- しかし、FDG-PET 偽陽性も12例 (18.8%) に見られた。
- この試験では、腫瘍マーカーは有用ではなかった。

2回目のスクリーニングの結果

- 2回目に同意した56名の1.2年間のフォロー中 (67.2 PY), 2例にがんが見つかった。
(Incidence; 2.99/100PY)
- 血友病全国調査より、2017年末で718名の血友病・HIV感染者が存在する。これより、現在未診断の癌患者約40名と毎年20名の新規癌患者がでていると予測される。

これら結果を基に、医療体制班を通じて、癌スクリーニングの重要性を示し、全国の拠点病院でも実施するよう提言した。この結果は、Global Health and Medicineに掲載した。

メンタルヘルスに関しては、その疾患概念を解説し、単に精神疾患だけではないことを理解してもらった。

精神疾患 ≠ メンタルヘルス

メンタルヘルスとは、「疾患」だけではなく、もっと幅広い概念



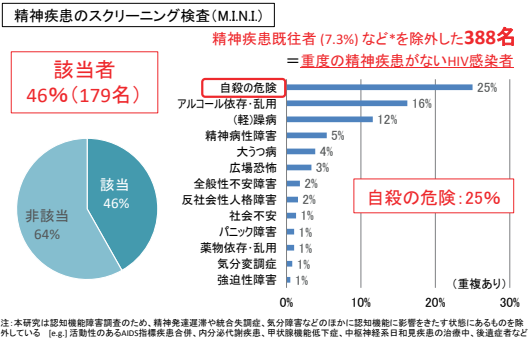
こころが安定している状態
こころの健康

CDC HP: <https://www.cdc.gov/mentalhealth/learn/index.htm>. Galderisi, et al. World Psychiatry, 2015

また、J-HNAD研究で実施したACCのデータから、重度の精神疾患がなくてもメンタルヘルスの不

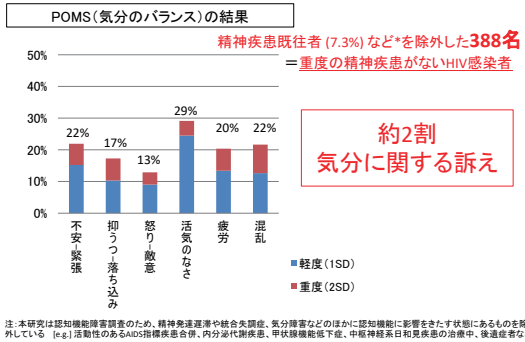
調を訴える患者数は46%にも達し、25%に自殺の危険性がある事を示した。

重度の精神疾患がなくても、メンタルヘルス不良



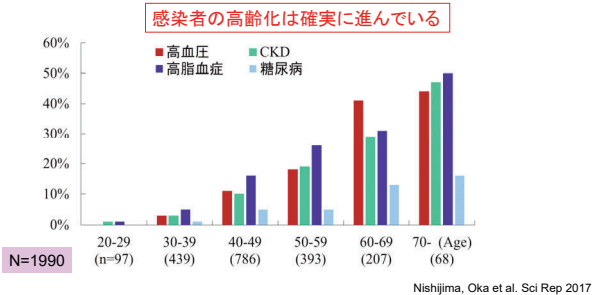
また、約20%の患者で気分に関する不良を訴えていることを報告した。

重度の精神疾患がなくても、メンタルヘルス不良

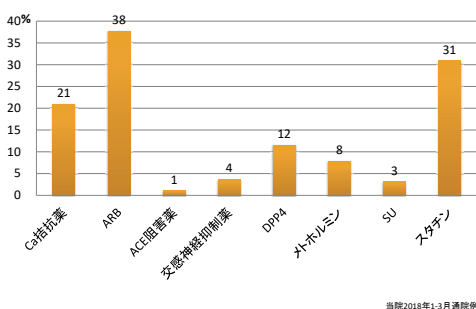


また、HIV感染者の加齢に関する問題点では、高血圧、糖尿病、高脂血症などの併発疾患の頻度が増し、これらに対する投薬もあるため、特に65歳以上の患者に対する併用薬の実態を示した。

HIV感染者における加齢に伴う生活習慣病の合併

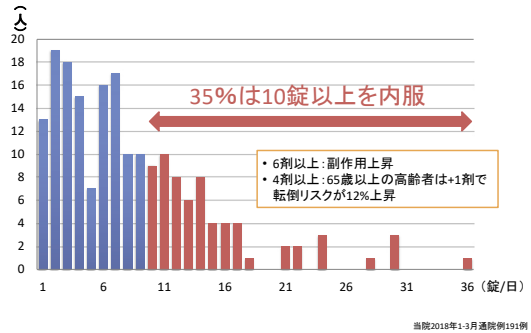


65歳以上の合併症とその治療薬



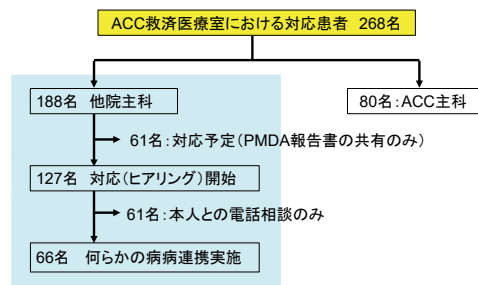
また、これに伴い服薬の種類や錠数も多くなる polypharmacy の問題点と、薬剤相互作用の重要性を解説した。

65歳以上の内服錠数



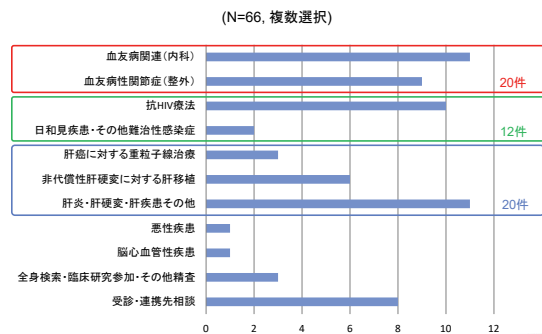
また、2019年度より本格的に始まった個別支援医療に関する説明も、医療体制班を通じて行った。

ACC救済医療室における個別支援 -受入状況- (2017年4月-2019年7月)



実際の相談内容は、肝移植や肝臓癌の治療に関する重篤なものも多かったが、個別医療により実際に治療につながったケースもあり、それらの紹介も行った。

病病連携: 医療に関する相談内容の詳細 (2017年4月-2019年7月)



3年間にわたり首都圏中核拠点病院連絡会議を実施した。各地域の問題点と解決方法を下記に列挙しておく。

【茨城県】

- 保健所の再編問題：保健所の組織の再編で、今後HIV検査の機会が減る危惧がある。

【埼玉県】

- 未成年者のHIV検査の告知の問題：保護者および本人にどのように伝えるべきか対応に苦慮している。しかし、実際には、20歳前の若者の方が、HIVに対する知識が乏しいにもかかわらず、より性的に活発でありこの問題は、全国規模で考えるべきである。産科問題は、相変わらず解決していない。

【千葉県】

- 千葉県の維持透析の問題：千葉大で透析対応が3名しかなく、今後増加の場合には、一般透析クリニックでの対応が必要。現在も既にそのような症例もある。

【神奈川県】

- 神奈川県の問題：意識の低下・検査件数の低下の問題：エイズ対策推進協議会の開催、エイズ予防講演会、レッドリボン月間。
- 外国籍患者の問題：外国籍患者への相談。

【東京都】

- 東京オリンピックに向けた対応の遅れの問題：PEPに対する補助は無い。
また、今回、医師、看護師、薬剤師、MSW、心理職、行政の6つのグループに分かれて職種別ディスカッションを行い、各職種における問題点を整理した。

【医師グループ】

- 保険適用外の薬の問題について。
- nPEPの問題、対策の難しさ、行政との連携、金額の差により患者が集中する可能性。
- 外国人対応、通訳の問題。
- 当直体制について感染症専門の個別の当直が慈恵医大ぐらいだがそれもなくなる見込み、夜間の救急部との連携。

【看護師グループ】

- 災害時のHIV患者の対応について意見交換がされた。手帳などを持っていないと、災害時というオープンスペースでのHIVのことを話すことが困難である。
- 看護師の配置の状況、育成の課題。多くの病院で兼任という状況、各病院で専従を求めていく

ことが必要。病院内でHIVの認知度が低いことも問題、院内研修や情報発信が大事である。

- 小児の感染事例、告知の難しさについて。中学に上がる前には告知が必要、母親への教育と説明、親が納得できる形が必要であり時間をかけて対応が必要である。

【薬剤師グループ】

- 外来患者への薬剤師の対応。
- ART前の指導でフォローが難しい。
- 薬剤の継続の必要性、薬の在庫管理方法。

【ソーシャルワーカーグループ】

- 転院先の確保についての問題。ワーカーによる連絡や交渉が続いている。
- 薬の持ち込みや個室代の負担。
- ワーカー同士の情報の共有が重要。
- 新しい制度の説明はワーカーが対応するのが良い。それぞれ行政により対応が違うので看護師では困難。

【心理職グループ】

- メンタルヘルスの重要性、心理の関わりについて。
- 現状は病院に派遣されている立場の心理職もいる。病院毎の体制の違いがある。
- 来年度から国家資格となることからできることが増えると期待。常勤化は厳しいが、定期的に病院にいたることが大事であり、その上で常勤化できていくと良い。
- ベテランの心理職、経験的なものも大事。新人の教育サポート体制が必要。

【行政グループ】

- 厚労省委託事業「職域検診HIV・性感染症検査モデル事業」について、どこも参加までではない。
- 外国人患者の対応について、神奈川県では外国人検診をやっているが、他の県で同じやり方はなかなか困難。東京都でも外国人は増えているが全体の割合が小さいので予算確保が難しい。言語対応の困難。
- 行政同士の情報交換ができると良い。

D. 考察

今回の研究を通じて、首都圏5都県の問題点が、特に職種間ごとに整理された。しかし、この3年間で解決に向けた対策が十分とはいえ、今後推進する必要がある。エイズ拠点病院のこれからの在り方の提言としては、患者高齢化に伴う長期療養の重要

性が増すなど、急性期病院に偏った拠点病院では解決困難な事例が増加すると考えられ、制度の見直しも含め厚労省も含めた行政のより一層の関与をもとめる。また、情報発信では、今後より重要になる癌、メンタルヘルス、高齢化についての情報共有ができた。さらに、個別支援医療についての理解を深めることもできた。今後も、本研究班を通じて、重要事項に関する情報共有を積極的に行っていきたい。通年を通じて行っているACC研修も継続する必要がある。

E. 結論

首都圏中核病院連絡会議で、各職種が集まり、問題点などの情報収集と均霑化のための情報発信を行った。

＜血友病薬害被害者の救済医療の実践のために＞

今回の医療体制班を通じて、大きく以下2つの点の提言を行う。

1. 拠点病院においても血友病HIV感染者の癌スクリーニングを実施する。
2. 個別救済医療を進める上で、ACC-ブロック拠点-中核拠点-拠点病院のネットワークを今まで以上に活用する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 1) **Oka S**, M Ogata, M Takano, R Minamimoto, M Hotta, T Tajima, N Nagata, K Tsukada, K Teruya, Y Kikuchi, H Gatanaga, the Cancer Screening in Hemophiliac/HIV Patient Study Group. Non-AIDS-defining malignancies in Japanese hemophiliacs with HIV-1 infection. *Global Health & Medicine* 2019 Nov;1(1): 49-54.
- 2) Mizushima D, Takano M, Uemura H, Yanagawa Y, Aoki T, Watanabe K, Gatanaga H, Kikuchi Y, **Oka S**. High prevalence and incidence of rectal Chlamydia infection among men who have sex with men in Japan. *PLoS One* 2019 Dec 10;14(12): e0220072.
- 3) Paes W, Leonov G, Partridge T, Chikata T, Murakoshi H, Frangou A, Brackenridge S, Nicastri A, Smith AG, Learn GH, Li Y, Parker R, **Oka S**, Pellegrino P, Williams I, Haynes BF, McMichael AJ, Shaw GM, Hahn BH, Takiguchi M, Ternette N, Borrow P. Contribution of proteasome-catalyzed peptide cis-splicing to viral targeting by CD8+ T

cells in HIV-1 infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019 Dec 3;116(49):24748-24759.

- 4) Chikata T, Paes W, Akahoshi T, Partridge T, Murakoshi H, Gatanaga H, Ternette N, **Oka S**, Borrow P, Takiguchi M. Identification of Immunodominant HIV-1 Epitopes Presented by HLA-C*12:02, a Protective Allele, Using an Immunopeptidomics Approach. *J Virol* 2019 Aug 13;93(17). pii: e00634-19.
- 5) Kulkarni S, Lied A, Kulkarni V, Rucevic M, Martin MP, Walker-Sperling V, Anderson SK, Ewy R, Singh S, Nguyen H, McLaren PJ, Viard M, Naranbhai V, Zou C, Lin Z, Gatanaga H, **Oka S**, Takiguchi M, Thio CL, Margolick J, Kirk GD, Goedert JJ, Hoots WK, Deeks SG, Haas DW, Michael N, Walker B, Le Gall S, Chowdhury FZ, Yu XG, Carrington M. CCR5AS lncRNA variation differentially regulates CCR5, influencing HIV disease outcome. *Nat Immunol* 2019 Jul;20(7):824-834.
- 6) Matsunaga A, Oka M, Iijima K, Shimura M, Gatanaga H, **Oka S**, Ishizaka Y. Short Communication: A Quantitative System for Monitoring Blood-Circulating Viral Protein R of Human Immunodeficiency Virus-1 Detected a Possible Link with Pathogenic Indices. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2019 Jul;35(7):660-663.
- 7) Komatsu K, Kinai E, Sakamoto M, Taniguchi T, Nakao A, Sakata T, Iizuka A, Koyama T, Ogata T, Inui A, **Oka S**; HIV-Associated Neurocognitive Disorders in Japanese (J-HAND) Study Group (The J-HAND Study Group). Various associations of aging and long-term HIV infection with different neurocognitive functions: detailed analysis of a Japanese nationwide multicenter study. *J Neurovirol* 2019 Apr;25(2):208-220.
- 8) Zou C, Murakoshi H, Kuse N, Akahoshi T, Chikata T, Gatanaga H, **Oka S**, Hanke T, Takiguchi M. Effective Suppression of HIV-1 Replication by Cytotoxic T Lymphocytes Specific for Pol Epitopes in Conserved Mosaic Vaccine Immunogens. *J Virol* 2019 Mar 21;93(7). pii: e02142-18.
- 9) Murakoshi H, Kuse N, Akahoshi T, Yu Z, Chikata T, Borghan M, Gatanaga H, **Oka S**, Sakai K, and Takiguchi M. Broad recognition of circulating HIV-1 by HIV-1-specific CTLs with strong ability to suppress HIV-1 replication. *J Virol* 93(1). pii: e01480-18, 2019.
- 10) Ishida Y, Hayashida T, Sugiyama M, Tsuchiya K, Kikuchi Y, Mizokami M, **Oka S**, Gatanaga H. Full-genome analysis of hepatitis C virus in Japanese and non-Japanese patients coinfecting with HIV-1 in

- Tokyo. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2019 Mar 1;80(3):350-357.
- 11) Nishijima T, Kawasaki Y, Tomonari K, Kikuchi Y, Gatanaga H, and **Oka S**. Cumulative exposure of tenofovir disoproxil fumarate is associated with kidney tubulopathy whether it is currently used or discontinued in HIV-infected patients. *AIDS* 32(2): 179-188, 2018.
 - 12) Mutoh Y, Nishijima T, Inaba Y, Tanaka N, Kikuchi Y, Gatanaga H, and **Oka S**. Incomplete recovery of CD4 count, CD4 percentage, and CD4/CD8 ratio in HIV-infected patients on long-term antiretroviral therapy with suppressed viremia. *Clin Infect Dis* 67(6): 927-933, 2018.
 - 13) Tsuboi M, Nishijima T, Aoki T, Teruya K, Kikuchi Y, Gatanaga H, and **Oka S**. The usefulness of automated latex turbidimetric rapid plasma reagin test for the diagnosis and evaluation of treatment response in syphilis in comparison with manual card test: a prospective cohort study. *J Clin Microbiol* 56(11): e01003-1018, 2018
 - 14) Takano M, Iwahashi K, Satoh I, Araki J, Kinami T, Sakuma H, Ikushima Y, Fukuhara T, Obinata H, Nakayama Y, Kikuchi Y, **Oka S**, and HIV check study group. Assessment of HIV prevalence among MSM in Tokyo using self-collected dried blood spots delivered through the postal service. *BMC Infect Dis* 18: 627, 2018.
 - 15) Kinoshita M and **Oka S**. Migrants with HIV/AIDS in Japan: Review of factors associated with low retention rate in a leading medical institution in Japan. *PONE* 13(10):e0205184, 2018.
 - 16) Nagata N, Gatanaga H, Nishijima T, Watanabe K, Niiura R, Teruya K, Kikuchi Y, Akiyama J, Yanase M, Uemura N, and **Oka S**. Increased Risk of Non-AIDS-defining Cancers and Mortality in Asian HIV-infected Patients: A Long-term Cohort Study. *BMC Cancer* 18(1):1066, 2018.
 - 17) Gatanaga H, Brumme Z, Adland E, Reyes-Terán G, Avila-Rios S, Meijía-Villatoro CR, Hayashida T, Chikada T, Tran GV, Nguyen KV, Meza RI, Palou EY, Valenzuela-Ponce H, Pascale JM, Porrás-Cortés G, Manzanero M, Lee GQ, Martin JN, Carrington MN, John M, Mallal S, Poon AFY, Goulder P, Takiguchi M, **Oka S**, and on behalf of the international HIV Adaptation Collaborative. Potential for immune-driven viral polymorphisms to compromise antiretroviral-based preexposure prophylaxis for prevention of HIV-1 infection. *AIDS* 31(14):1935-1943, 2017.
 - 18) Kinai E, Komatsu K, Sakamoto M, Taniguchi T, Nakao A, Igari H, Takada K, Watanabe A, Takahashi-Nakazato A, Takano M, Kikuchi Y, **Oka S**, and for HIV-associated Neurocognitive Disorders in Japanese (J-HAND study group). Association of age and time of disease with HIV-associated neurocognitive disorders: a Japanese nationwide multi-center study. *J Neurovirol* 23(6): 864-874, 2017.
 - 19) Uemura H, Tsukada K, Mizushima D, Aoki T, Kinai E, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Sugiyama M, Mizokami M, and **Oka S**. Interferon-free therapy with direct acting antivirals for HCV/HIV-1 co-infected Japanese patients with inherited bleeding disorders. *PLOS One* 12 (10): e0186255, 2017.
 - 20) Nishijima T, Kawasaki Y, Mutoh Y, Tomonari K, Tsukada K, Kikuchi Y, Gatanaga H, and **Oka S**. Prevalence and factors associated with chronic kidney disease and end-stage renal disease in HIV-infected Asian patients in Tokyo. *Scientific Report* 7: 14565, 2017.
- 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