I. 総括研究報告

厚生労働行政推進調査事業費補助金（エイズ対策政策研究事業）
総括研究報告

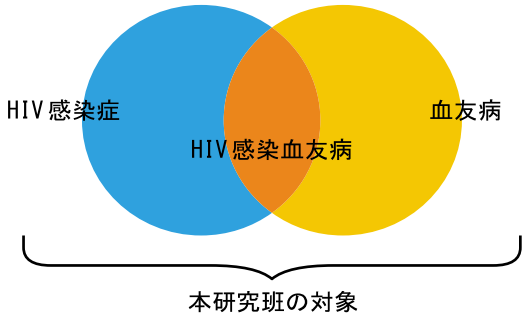
HIV 感染症および血友病におけるチーム医療の構築と医療水準の向上を目指した研究

研究代表者　渡邊　大　　国立病院機構大阪医療センター　HIV 感染制御研究室長

研究要旨　【目的】HIV 感染者、血友病患者ともに治療環境の向上によりライフスタイルの変化や高齢化がみられ、そのために包括的なチーム医療が極めて重要になってきている。このように HIV 感染症および血友病にはそれぞれの課題が残されており、ことに非加熱血液凝固因子製剤による HIV 感染血友病等患者の医療の質の改善に対しては、HIV 感染症と血友病の両者の医療水準の向上が必要になってくる。本研究ではガイドライン・HIV 診療のチーム医療・精神と心理・血友病・地域医療連携に 6 つの柱に注目して、チーム医療の構築と医療水準の向上を目指す。【方法】HIV 感染症については 4 つの分担研究で、血友病については 3 つの分担研究で、HIV 感染症＋血友病については 1 つの分担研究を計画した。【結果】それぞれの分担研究で研究体制の整備、プロトコルの作成、ガイドライン作成、抗 HIV 薬に関わる遺伝子多型の解析、アンケート調査などを実施した。【考察】初年度は研究体制の整備が中心であった。次年度以降にデータの集積と結果の解析を行い、ガイドライン・抗 HIV 療法とチーム医療・精神心理・血友病・地域医療連携の各分野の融合を行う。

A. 研究目的

HIV 感染者の予後が改善したのは周知の通りである。新しい抗 HIV 薬の登場や、それに伴うエビデンスの蓄積、ガイドラインの作成等が HIV 診療の向上に大きく寄与してきた。しかし、以前から問題視されているも解決されないまま残されている課題や、予後が改善したために新たに出現した課題も存在している。同様に、血友病患者も血液凝固因子製剤の進歩や在宅補充療法の普及により平均寿命は大きく改善した。様々な新規凝固因子製剤の登場により治療は多様化し、新規抗体製剤では従来の凝固測定法では正確な凝固機能が評価できないという新たな課題にも対応する必要がある。HIV 感染者・血友病患者ともに治療環境の向上によりライフスタイルの変化や高齢化がみられ、そのために包括的なチーム医療が極めて重要になってきている。このように HIV 感染症および血友病にはそれぞれの課題が残されており、ことに非加熱血液凝固因子製剤による HIV 感染血友病等患者の医療の質の改善に対しては、HIV 感染症と血友病の両者の医療水準の向上が必要になってくる。本研究では下記のテーマに注目して、チーム医療の構築と医療水準の向上を目指す。



【抗 HIV 療法ガイドラインに関する研究】以下、ガイドライン研究とする。抗 HIV 治療ガイドラインを作成し研究班の HP 上で

広く公開することにより、日本の HIV 診療水準の向上に寄与することを目的とする。

【抗 HIV 療法および HIV 診療のチーム医療に関する研究】以下、抗 HIV 療法とチーム医療研究とする。抗 HIV 薬に関わる代謝酵素と薬物トランスポーターの遺伝子多型と、抗ウイルス効果および有害事象などの関連を明らかにする。HIV 診療のチーム医療のためのマニュアルをならびに抗 HIV 薬に関する情報を纏めたマニュアルの改定を行う。

【HIV 領域のコンサルテーション・リエゾン精神医学診療体制の調査・開発】以下、CLP 研究とする。身体疾患の患者に併存する精神医学的問題を解決するコンサルテーション・リエゾン精神医学は患者ケアに効果があるにもかかわらず、HIV 感染者の併存精神疾患について、HIV 診療チームと精神医療チームの連携体制の構築が十分とは言えない現状がある。シームレスな精神医療の提供を目指すため、医療者への半構造化面接等を用いて阻害要因について探索し、啓発することを目的とする。

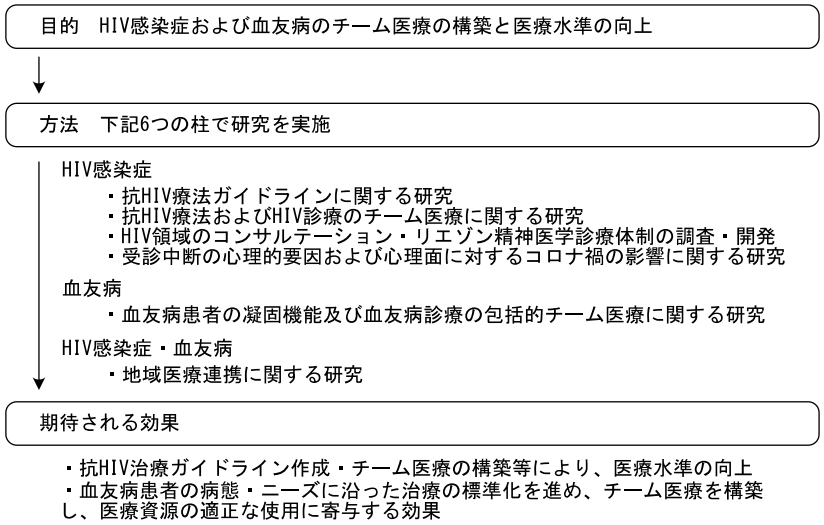
【受診中断の心理的要因および心理面に対するコロナ禍の影響に関する研究】以下、心理研究とする。HIV 感染者の受診中断の心理的背景と、受診継続のための介入方法ならびに新型コロナウイルス感染症が HIV 感染者に対してどのような心理的影響を及ぼしているのかを明らかにする。

【血友病患者の凝固機能及び血友病診療の包括的チーム医療に関する研究】以下、血友病研究とする。血友病患者の受診動向やコメディカルが血友病診療で直面している困難点について検討し血友病チーム医療のモデルを構築すること、血友病患者の包括的凝固機能や *F8* または *F9* の遺伝子変異を調べることにより、より詳細な病態解析を行うことを目的とする。

【地域医療連携に関する研究】以下、地域医療連携研究とする。効果的な地域医療連携における HIV 感染血友病患者を含む感染者への支援の充実と地域連携の課題の検討を目的とする。

B. 研究方法

【ガイドライン研究】ガイドライン改訂委員により国内外の学会や論文などから最新の抗 HIV 治療の情報をレビューし、ガイド



ラインの改訂を行う。

【抗 HIV 療法とチーム医療研究】ラルテグラビル（RAL）、ドルテグラビル（DTG）、ビクテグラビル（BIC）を内服中の治療経験者を対象に、薬物トランスポーター・薬物代謝酵素（*UGT1A1*・*CYP3A5*・*ABCG2*・*OCT2*・*MATE-1*）の遺伝子多型を決定し、血漿中薬物濃度測定を行う。遺伝子多型と血漿中薬物濃度に関連する因子を探索する。

【CLP 研究】拠点病院に勤務する心理士ならびに比較対照群として総合病院に勤務する心理士を対象に「HIV 感染者の併存精神疾患について、HIV 診療チームと精神医療チームの連携体制」を阻害する要因について半構造化面接を行う。面接内容についてグラウンデッド・セオリー・アプローチを用いてカテゴリー化し、Delphi 法により阻害要因を明確化する。

【心理研究】大阪医療センター通院中の HIV 感染者のうち、受診中断経験がある群（中断群）と、年齢・治療状況等をマッチングさせた受診継続している群（継続群）を抽出する。P-F スタディを実施し、その結果を両群間および標準と比較する。HIV 感染者 300 名を対象に、新型コロナウイルス恐怖尺度、HADS 一般外来患者用不安抑うつテスト等から構成される調査票を配布する。研究参加者におけるワクチン接種の有無によって心理尺度得点を比較する。コロナ禍の一般人口（筑波大学による全国調査）やコロナ禍前の HIV 陽性者データ（HIV Futures Japan プロジェクト、調査時期は 2016 年～2017 年）と今回の参加者の心理尺度得点を比較する。

【血友病研究】血友病患者の受診動向については、大阪医療センター・奈良県立医大・三重大学に受診歴のある先天性血友病 A または B 患者を対象に、診療録から血友病の治療歴を含めた情報を抽出し解析する。コメディカルが血友病診療で直面している困難点に関してそれぞれの施設で面接による調査を行う。大阪医療センターを受診した症例を対象とし Rotational thrombo-elastometry（ROTEM）による全血凝固機能の測定と *F8* または *F9* 遺伝子解析を行い、病態との関連性について検討を行う。

【地域医療連携研究】実際の患者支援に関連して、医療連携のための研修会の開催を行う。院外を対象に出前研修を中心に実施する。非加熱血液凝固因子製剤による HIV 感染血友病等患者については、疾病の情報など情報提供、精神面・社会面を含めた患者支援を行う。以上を通じて、近畿ブロックおける地域医療連携の課題やあり方、患者支援状況の評価と課題を検討する。

（倫理面への配慮）

世界医師会ヘルシンキ宣言、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針、個人情報の保護に関する法律、独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する法律等に準拠し、研究実施施設における倫理申請承認のもとで研究を実施する。

C. 研究結果

【ガイドライン研究】ガイドライン改訂委員の推奨薬についての議論を行い DTG/ラミブジン・ドラビリン・RAL のエビデンスならびに推奨度について重点をおいて検討を行った。日本における現時点の状況を踏まえた推奨薬および推奨度を決定した。また、2022 年 3 月改訂版を完成させ、WEB 上で公開した。

【抗 HIV 療法とチーム医療研究】同意を取得した 173 名から検体を採取し、代謝酵素と薬物トランスポーターの遺伝子多型の解析を行った。それぞれの遺伝子の変異型のアレル頻度は *ABCG2* が 34%、*CYP3A5* が 74%、*MATE-1* が 44%、*OCT2* が 10%、*UGT1A1*6* が 12%、*UGT1A1*28* が 9%であった。

【CLP 研究】HIV 領域の併存精神疾患に関する医療連携については先行研究が乏しく、HIV 感染者の併存精神疾患の特性について先行研究を調査し、HIV 領域の精神疾患に対する医療連携の研究計画を立案し、生命倫理委員会の承認を得た。

【心理研究】中断群（n=13）は標準と比べて 1SD 以上自責 I-A と無罰 M が高く、無責逡巡 M’が低かった。継続群（n=12）は標準と比べて 1SD 以上他責固執 e と自責固執 i が高く、他罰 E は低かった。中断群と継続群の比較では、中断群は継続群よりも自我防衛型 E-D、自罰 I、無罰 M が高く、継続群は中断群よりも無責固執 m が高かった。新型コロナウイルス感染症が HIV 感染者に及ぼす心理的影響については調査票に記入漏れのない 184 名を分析対象とした。ワクチン未接種群（n=57）は既接種群（n=127）に比べて、HADS の不安尺度得点が高かった（U=2.388, $p<0.05$）。ワクチン未接種の HIV 感染者はコロナ禍前の HIV 感染者に比べ、不安障害（疑い・確定診断）の割合はやや低いが、うつ（疑い・確定診断）の割合はやや高かった。

【血友病研究】血友病患者の受診動向についてはプロトコルの作成を終了し、大阪医療センターを主機関として研究の実施承認を得た。血友病患者の凝血学的特性解析と *F8*（*F9*）遺伝子解析研究は倫理審査の準備中である。コメディカルが血友病診療で直面している困難点については、HIV 感染症ならびに血友病の啓発活動の中で、その問題点や課題を整理した。遺伝性疾患である血友病では、患者と家族は病名を居住する地域で周囲に知られるのを恐れ、現在でも告知を躊躇されている場合も多い。医療スタッフは、患者の自尊心を尊重しつつ、家族の負担軽減を図るべく療養支援を行う必要がある。

【地域医療連携研究】2021 年 1 月から 12 月に地域医療連携として 2673 件に対応を行った。そのうち HIV 感染血友病患者への支援は 126 件であり、新型コロナウイルスワクチン接種の調整が 32 件（22 例）と最も多かった。また、療養アセスメントシートによる個々の症例の評価を行なった。院外を対象とした出前研修を 2 件実施した。

D. 考察

本研究ではガイドライン・抗 HIV 療法とチーム医療・CLP・心理・血友病・地域医療連携の 6 つの柱を中心に研究を展開している。現時点で結果が得られているものに関して、研究結果から考察を行う。

【ガイドライン研究】抗 HIV 療法のエビデンスの蓄積により、本年度もガイドラインの推奨薬に変更が必要であった。長期作用型筋肉注射製剤・皮下注射製剤などの新薬の登場が見込まれ、最新情報を掲載したガイドラインの発行は重要性を増していくと考えられる。

【抗 HIV 療法とチーム医療研究】本年度は代謝酵素・薬物トランスポーターの遺伝子多型の解析を行った。アジア人の遺伝子変

異保有率の既報告と比較して、*ABCG2*、*MATE-1*及び*OCT2*は近似していたものの、それ以外については乖離しているものもあった。引き続き、検体の集積を継続していくと共に解析を行っていく必要がある。

【心理研究】HIV 感染者の受診中断の心理的背景に関する研究では、中断群は欲求不満状態に陥ると、相手の感情をなだめることを優先して許容的になり、自分を責めやすい傾向があることが推察された。また、不満を軽視することが出来ない一方で、欲求充足を遅らせたり、別の方法で解決したりすることも難しいことが窺われた。これらの心理力動が受診行動と関連する可能性が示唆された。新型コロナウイルス感染症がHIV 感染者に及ぼす心理的影響については、ワクチン未接種の HIV 感染者は既接種のHIV 感染者よりも不安が高いことが明らかとなった。またコロナ禍前の HIV 感染者と比較して、コロナ禍でワクチン未接種のHIV 感染者は抑うつ気分を強めている可能性が示唆された。

E. 結論

初年度は研究体制の整備を中心に行った。次年度以降にデータの集積と結果の解析を行い、ガイドライン・抗 HIV 療法とチーム医療・精神心理・血友病・地域医療連携の各分野の融合を行う。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

１．論文発表

なし

２．学会発表

国内

1) 渡邊　大：抗 HIV 療法における TAF 含有レジメンの有用性について。スポンサードセミナー2。第 95 回日本感染症学会学術講演会、2021 年 5 月 7 日、横浜

2) 種田灯子、光井絵理、上原雄平、花岡 希、山本裕一、上地隆史、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨、加藤 研：抗 HIV 治療開始後に 1 型糖尿病を発症し、免疫再構築症候群の関与が疑われた 3 症例。第 64 回日本糖尿病学会年次学術集会、2021 年 5 月 20 日、WEB

3) 櫛田宏幸、中内崇夫、矢倉裕輝、廣田和之、上地隆史、渡邊大、西田恭治、吉野宗宏、上平朝子、白阪琢磨：HIV-1 感染血液透析症例におけるドラビリン血中濃度推移を測定した 2 症例。第 34 回近畿エイズ研究会学術集会、2021 年 6 月 12 日、WEB

4) 中内崇夫、櫛田宏幸、矢倉裕輝、廣田和之、上地隆史、渡邊 大、西田恭治、山下大輔、井上敦介、上平朝子、吉野宗弘、白阪琢磨：大阪医療センターにおけるアバカビル/ラミブジン配合剤の後発品の使用状況に関する調査。第 75 回国立病院総合医学会、2021 年 10 月 23 日、WEB

5) 田中大地、西村英里香、岸 由衣加、岩崎莉佳子、山口大旗、河本佐季、秦 誠倫、山本 裕一、渡邊 大、西田 恭治、加藤 研：抗 HIV 治療開始後に抗 GAD 抗体陽性となった症例。第 58 回日本糖尿病学会近畿地方会、2021 年 10 月 30 日、京都

6) 今橋真弓、照屋勝治、渡邊 大、遠藤知之、南 留美、渡邉泰子、Andrea Marongiu、谷川哲也、Marion Heinzkill、白阪琢磨、横幕能行、岡 慎一：実臨床でのビクテグラビル

/エムトリシタビン/テノホビルアラフェナミド（B/F/TAF）の有効性、安全性及び忍容性 :BICSTaR Japan の 12 ヵ月後向き評価。第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会、2021 年 11 月 21-23 日、品川

7）櫛田宏幸、中内崇夫、矢倉裕輝、廣田和之、上地隆史、渡邊大、西田恭治、吉野宗宏、上平朝子、白阪琢磨：HIV-1 感染血液透析症例におけるドラビリン血中濃度についての検討。第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会、2021 年 11 月 21-23 日、品川

8）矢倉裕輝、中内崇夫、櫛田宏幸、廣田和之、上地隆史、渡邊　大、西田恭治、上平朝子、吉野宗宏、白阪琢磨：日本人 HIV-1 感染者におけるドラビリンの血漿中濃度に関する検討　第 1 報。第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会、2021 年 11 月 21-23 日、品川

9）中内崇夫、櫛田宏幸、矢倉裕輝、廣田和之、上地隆史、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、吉野宗宏、白阪琢磨 :当院におけるドラビリンの使用状況に関する調査。第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会、2021 年 11 月 21-23 日、品川

10）西川歩美、安尾利彦、水木　薫、白阪琢磨、渡邊　大、三田英治 :大阪医療センターにおける薬害 HIV 遺族健康診断受診支援事業の利用状況および利用希望等に関する検討。第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会、2021 年 11 月 21-23 日、品川

11）宇野俊介、菊地　正、林田庸総、今橋真弓、南　留美、古賀道子、寒川　整、渡邊大、藤井輝久、健山正男、松下修三、吉野友祐、遠藤知之、堀場昌英、谷口俊文、猪狩英俊、吉田　繁、豊嶋崇徳、中島秀明、横幕能行、岩谷靖雅、蜂谷敦子、潟永博之、吉村和久、杉浦 亙：E157Q 変異を有する未治療 HIV-1 感染者におけるインテグラーゼ阻害薬をキードラッグとした抗 HIV 薬開始後の臨床経過。第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会、2021 年 11 月 21-23 日、品川

12）菊地　正、西澤雅子 、小島潮子、大谷眞智子、椎野禎一郎 、俣野哲朗、佐藤かおり、豊嶋崇徳、伊藤俊広、林田庸総、潟永博之、岡　慎一、古賀道子、長島真美、貞升健志、近藤真規子、宇野俊介、谷口俊文、猪狩英俊 、寒川 整、中島秀明、吉野友祐、堀場昌英、茂呂　寛、渡邉珠代 、蜂谷敦子、今橋真弓、松田昌和、重見　麗、岡﨑玲子、岩谷靖雅、横幕能行、渡邉　大、小島洋子、森治代、藤井輝久、高田清式、中村麻子、南 留美、山本政弘、松下修三、饒平名　聖、健山正男、藤田次郎、杉浦　亙、吉村和久、薬剤耐性 HIV 調査ネットワーク :国内新規診断未治療 HIV 感染者・AIDS 患者における薬剤耐性 HIV-1 の動向。第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会、2021 年 11 月 21-23 日、品川

13）織田佳晃、岡本　学、渡邊　大 :高齢期を迎えた HIV 陽性者の生活状況と保健医療・福祉サービス利用状況に関する実態調査。第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会、2021 年 11 月 21-23 日、品川

14）川畑拓也、阪野文哉、渡邊　大、塩野徳史、福村沙織、朝来駿一、澤田暁宏、西岡弘晶、荒川創一、大森亮介、駒野　淳、森　治代、本村和嗣 : MSM 向け HIV･性感染症検査キャンペーン（2020 年度実績報告）。第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会、2021 年 11 月 21-23 日、品川

15) 川畑拓也、渡邊　大、駒野　淳、伊禮之直、真栄田　哲、崎原永辰、仁平　稔、久高潤、仲宗根正 :健康診断機会を利用した HIV・梅毒検査の提供（2020 年度実績報告）。第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会、2021 年 11 月 21-23 日、品川

16) 渡邊　大：ブロック拠点病院における保険薬局薬剤師との連携を考える。シンポジウム 7「保険薬局薬剤師を活用した外来患者服薬支援について考える～医師、看護師、薬剤師の連携～」。第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会、2021 年 11 月 22 日、品川

17) 渡邊　大、矢倉裕輝、廣田和之、上地隆史、中内崇夫、櫛田宏幸、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨 :当院におけるドルテグラビル・ラミブジン配合錠の安全性・有効性・臨床検査値の推移に関する検討。第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会、2021 年 11 月 21-23 日、品川

18) 渡邊　大：抗 HIV 治療ガイドラインにおけるダルナビルの位置付けと今後の展望。ランチョンセミナー8「これまでも、これからもダルナビル製剤」。第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会、2021 年 11 月 22 日、品川

19) 山本 祐、廣田和之、渡邊　大、長手泰宏、柴山浩彦：COVID-19 に対する mRNA ワクチン接種後に AIHA の再燃をきたした一例。第 234 回日本内科学会近畿地方会、2021 年 12 月 4 日、WEB

20) 渡邊　大：近畿の HIV 感染症および治療の現状と薬剤師への期待。シンポジウム 13 慢性疾患としての HIV 感染症から長期薬物療法における薬剤師の果たすべき役割について考える。第 43 回日本病院薬剤師会近畿学術大会、2022 年 1 月 30 日、WEB

H. 知的財産権の出願・登録状況

１．特許取得

なし

２．実用新案登録

なし

３．その他

なし