

# 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を中心に行い、今年度から順次データが蓄積されてきた。次年度も解析を続けていく。抗 HIV 治療ガイドラインの作成を継続していくとともに、ガイドラインを補完するチーム医療マニュアルへの落とし込みを図り、各分野の融合を行う。

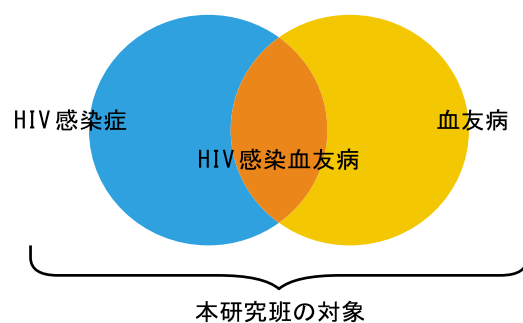
**A. 研究目的**

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ホームページ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。



【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、身体疾患患者のケアについて有効なエビデンス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は、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。本研究では、シームレスな精神医療の提供を目指すため、医療者のアンケート調査および半構造化面接を用いて、その要因について探索し、良好な連携構築のために HIV 領域および精神医学領域に広く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 陽性者の受診中断・継続の心理的背景と、受診継続のための介入方法を明らかにすること、新型コロナウイルス感染症が HIV 陽性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ことを目的とする。

【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及び症状・治療の実際について最新状況を明らかにすること、包括的凝固機能を測定すること、血友病患者の *FVIII* または *FIX* の変異を検索することにより血友病患者の病態・ニーズに沿った治療の標準化を進め、血友病チーム医療のモデルを構築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

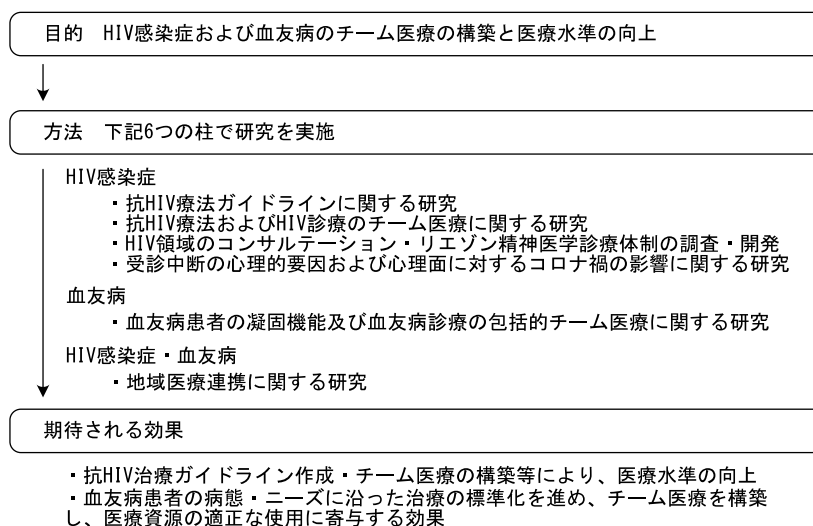
療に関する研究】以下、抗 HIV 療法とチーム医療研究とする。抗 HIV 薬に関わる代謝酵素と薬物トランスポーターの遺伝子多型と抗ウイルス効果および有害事象などの関連を明らかにする。HIV 診療のチーム医療のためのマニュアルと抗 HIV 薬の適正使用を目的とした Q&A 集の改定を行う。

【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 HIV 陽性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の協力を得つつ、国内外の学会や論文などから最新の抗 HIV 治療の情報を収集し、前年度版のガイドラインを改訂する。

【CLP 研究】全国の HIV ブロック拠点病院等に従事する心理師（HIV 群）および対照群として全国の総合病院にてコンサルテーション・リエゾンに従事する心理師（GHP 群）に機縁法にて研究依頼を行った。研究同意の後、オンライン会議システムを用いて半構造化面接を実施した。今年度はランダムサンプリングにより各群 10 名を



抽出し下記の手順で分析した。質的データ分析支援ソフト Nvivo1.71 (QSR International) を用いて階層的クラスタ分析を行い、抽出されたクラスタについて、複数人の専門家で議論・精緻化した。

【心理研究】大阪医療センター通院中の HIV 陽性者のうち、受診中断経験がある群 (中断群) と、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。2021 年 8 月～9 月、同センター通院中の HIV 陽性者 300 名を対象に、コロナ禍の心理社会的体験、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。尺度得点とコロナ禍の心理社会的体験について関連を検討する。コロナ禍の一般人口 (筑波大学による全国調査、調査時期は 2020 年 8 月～9 月) 等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。大阪医療センターと奈良医大を受診した症例を対象とし Rotational thromboelastometry (ROTEM) による全血凝固機能の測定と *FVIII* または *FXI* 遺伝子解析を行い、病態との関連性について検討を行う。

【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。遺伝子多型と臨床検査値・血漿中薬物濃度に関連する因

子を探る。HIV 薬の適正使用を目的とした Q&A 集の改訂では最新の医薬品インタビューフォーム、添付文書から必要な情報を抜粋し、いずれの薬剤についても同様の設問を記載した上で、回答の作成を行う。

【地域医療連携研究】HIV 感染症の基礎知識及び支援のための研修会の開催および近畿ブロック内の中核、拠点病院の看護担当者との連携のあり方について検討を行った。(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】2022 年 5 月に承認された抗 HIV 療法における初の持効性水懸筋注剤の推奨度を決定し、2022 年 7 月 8 日付でホームページ上に公開した。また、日本における 2023 年 1 月時点の状況を踏まえた推奨薬および推奨度を討議した。

【CLP 研究】心理士のリクルート・半構造化面接は完了した。拠点病院勤務の心理士 31 名 (HIV 群)、総合病院勤務の心理士 46 名 (GHP 群) からデータを取得し、両群を比較した。健康関連 QOL を測定する SF-36 と健康と労働パフォーマンスに関する WHO-HPQ の調査では両群に統計学的有意な差を認めなかった。ランダムに抽出した HIV 群 10 例、GHP 群 10 例のインタビューで得られた主なカテゴリーでは、HIV 群で [情報共有やマネジメントの大変さ]

[HIV への偏見などで患者を受入れてもらえない] を多く体験している傾向が示された。

【心理研究】受診中断の心理的要因に関する研究：中断群 13 例、継続群 14 例が対象

になった。標準と比較して 1SD 以上、中断群では自責 I-A と無罰 M が高く、無責逡巡 M' が低く、継続群では自責逡巡 I' と自責固執 i、無罰 M が高く、他責 E-A と他罰 E が低かった。両群間では、中断群は継続群よりも自我防衛 E-D ( $z = 2.729, p < .05$ )、自罰 I ( $t = 2.274, p < .05$ ) が高く、継続群は中断群よりも無責固執 m ( $t = 3.024, p < .01$ ) が高かった。心理面へのコロナ禍の影響に関する研究：HIV 陽性者 300 名を対象に調査票を配布し、記入漏れのない 184 名 (61.3%) を分析対象とした。コロナ禍の経験では、「経済的に厳しくなった」(23.4%)、「感染の危険から独りで家にいた」(14.7%)、「飲酒量が増えた」(11.4%) 等が認められた。ワクチン接種あり群 ( $n = 57$ ) は接種なし群 ( $n = 127$ ) よりも HADS の不安障害得点が高かった ( $U = 2.388, p < .05$ )。不安症状あり群 ( $n = 62$ ) は健康を失う危険を体験し ( $\chi^2 = 13.255, p < .001$ )、自粛時に家でゆっくり休めなかった ( $\chi^2 = 6.230, p < .01$ )。うつ症状あり群 ( $n = 77$ ) は感染の危険から独りで家にいることが多く ( $\chi^2 = 4.669, p < .05$ )、職を失う危険をより体験した ( $\chi^2 = 7.308, p < .01$ )。一般人口とは FCV-19S に差はなかった。コロナ禍前の HIV 陽性者と比較して、コロナ禍の未接種 HIV 群はうつの疑いと確診の割合がやや高い結果であった。

【血友病研究】受診動向については大阪医療センター 148 例・奈良県立医大 120 例・三重大学 67 例が対象となった。今年度は大阪医療センターの血友病 A 患者 (125 例) について検討した。血友病 A 患者の 67% は関節症を有し、その多くは重症型患者であった。30 歳以上の重症血友病 A 患者では 90% 以上に、足関節を中心にさまざまな関節に症状がみられた。関節症の出現には、定期補充療法開始前の関節内出血がリスクと

なることが示され、さらに、定期補充療法開始後も、患者の活動に応じたレジメンおよびアドヒアランスの改善が必要であることが示唆された。血友病患者の包括的凝固機能による凝血学的特性解析研究および *FVIII (FIX)* 遺伝子解析研究について、それぞれ倫理審査を経て実施承認を受け、データ収集を開始した。

【抗 HIV 療法とチーム医療研究】同意を取得した 174 名から検体を採取した。ビクテグラビルを内服中の 39 例では、OCT2 808G>T 多型を保有した症例でビクテグラビル内服後の血清クレアチン上昇が統計学的有意に高かった ( $p = 0.03$ )。Q&A 集については、今年度に承認・販売が開始された持効性水懸筋注製剤を中心に改訂を行った。

【地域医療連携研究】2022 年の HIV 感染血友病患者及び HIV 陽性者への地域支援活動は 2991 件で、うち HIV 感染血友病患者は 127 件であった。療養生活における心理社会的な相談、地域医療機関受診の際の受診調整を中心に支援を実施した。HIV 感染血友病患者には、定期的な血友病整形外科での関節評価や外来リハビリテーション、循環器疾患の評価として血圧脈波検査を実施した。HIV 陽性に関する出前研修は訪問看護ステーション 1 件と障害者支援センター 1 件を対象に実施した。地域支援者への情報資材として、「在宅医療を支えるみんなに知ってほしいこと」の改訂を行った。

## D. 考察

【ガイドライン研究】新薬の開発など治療法の発展が今後も続くため、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た。

【CLP 研究】今年度は予備的な解析にとどまったが、HIV 領域における精神科医療との連携困難の要因が一定程度特定すること

が可能であった。今後は、インタビューの未解析データを解析してより困難要因を明確化し、医療者への HIV の啓発や HIV に従事する医療者が他施設とシームレスな連携ができるようなシステムを発展させ、より充実したコンサルテーション・リエゾン医療の構築を目指す必要がある。

【心理研究】受診中断に関する調査から、HIV 陽性が判明することそれ自体や、それ以後の生活の中での何らかの欲求不満やストレスに直面した際に、自分を責め、問題解決を試みることができずに、欲求不満状態から抜け出せないでいることが受診中断と関連している可能性が示唆された。受診中断の予防のために、これらの心理的問題に対する介入の必要性が示唆された。

コロナ禍では HIV 陽性者にも一定の割合で恐怖、孤立、経済面の悪化、飲酒量増加等が生じていることが明らかとなった。メンタルヘルスとコロナ禍への適応の関連性が示唆された。また、ワクチン未接種と抑うつ気分にも関連があることが推察される。これらを念頭に置いた援助が必要である。

【血友病研究】凝固因子製剤の定期輸注が主流となる前の世代を乗り越えてきた患者や、現在でも何らかの事情で十分な治療が行われていない患者を中心に、関節症の進行が QOL および ADL の阻害要因として深刻な課題となっていることが示された。

【抗 HIV 療法とチーム医療研究】OCT2 の遺伝子多型と BIC 投与後の血清クレアチン上昇に関連を認め、BIC の OCT2 阻害の影響が示唆された。検体の集積を継続していく必要があると考えられた。近年、抗 HIV 薬は様々な新規薬剤が承認されているが、用法、用量、保管条件、薬物間相互作用等、様々な条件が薬剤毎に異なる。また、持効性注射剤の登場により、これまでとは違った注意点も新たに表出している。本研究で

作成した Q&A は、医療者、患者双方が安心して、薬物治療を継続するために有益な情報をもたらすものと考えられた。

【地域医療連携に関する研究】HIV 感染血友病患者を含む HIV 感染者への支援の充実のためには、地域支援者への教育活動及び地域医療連携の継続が必要であると考えられた。

## E. 結論

初年度は研究体制の整備を中心に行い、今年度から順次データが蓄積されてきた。次年度も解析を続けていく。抗 HIV 治療ガイドラインの作成を継続していくとともに、ガイドラインを補完するチーム医療マニュアルへの落とし込みを図り、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

海外

Watanabe D, Teruya K, Yokomaku Y, Minami R, Endo T, Watanabe Y, Marongiu A, Tanikawa T, Heinzkill M, Shirasaka T, Oka S. Assessment of the effectiveness, safety and tolerability of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir alafenamide (B/F/TAF) in routine clinical practice: The 2nd analysis of 12-month results of the BICSTaR Japan study. Korean AIDS Society 2022. Nov 18, 2022, Seoul, Korea

国内

佐倉彩佳音、矢倉裕輝、藤原綾乃、松本絵梨

奈、駒野 淳、渡邊 大、白阪琢磨：日本人 HIV-1 感染症患者におけるビクテグラビル投与に伴う、代謝酵素及び腎尿細管トランスポーターの遺伝子多型と臨床検査値の変化との関連性。第 35 回近畿エイズ研究会学術集会、2022 年 6 月 4 日、奈良

渡邊 大、飯田 俊、廣田和之、上地隆史、西田恭治、上平朝子、片野晴隆、白阪琢磨：HIV 感染者におけるヒトヘルペスウイルス 8 型関連バイオマーカーに関する検討。第 35 回近畿エイズ研究会学術集会、2022 年 6 月 4 日、奈良

渡邊 大：将来を見据えた薬剤選択の意義。長期的な観点から考える抗 HIV 感染症治療。ランチョンセミナー10。第 92 回日本感染症学会西日本地方会学術集会、2022 年 11 月 5 日、長崎

大谷眞智子、椎野禎一郎、西澤雅子、林田庸総、瀧永博之、佐藤かおり、豊嶋崇徳、渡邊大、今橋真弓、俣野哲朗、菊地正、薬剤耐性 HIV 調査ネットワーク：国内 HIV-1 CRF07\_BC の流行動向に関する研究。第 36 回日本エイズ学会学術集会・総会、2022 年 11 月 18 日、静岡

安尾利彦、神野未佳、西川歩美、森田眞子、富田朋子、宮本哲雄、水木 薫、牧 寛子、渡邊 大、白阪琢磨：コロナ禍における HIV 陽性者の心理社会的経験とメンタルヘルスに関する研究

四本美保子、木内 英、渡邊秀裕、渡邊 大、白阪琢磨：早期治療開始が必要な HIV 感染症患者に対する抗 HIV 療法開始までの期間。第 36 回日本エイズ学会学術集会・総会、2022 年 11 月 18 日、静岡

矢倉裕輝、藤原綾乃、櫛田宏幸、吉野宗宏、渡邊 大、上平朝子、白阪琢磨：HPLC 法を用いたヒト血漿中カボテグラビルおよびリルピビリンの同時定量に関する検討。第 36 回日本エイズ学会学術集会・総会、2022 年 11 月 18 日、静岡

神野未佳、安尾利彦、西川歩美、森田眞子、富田朋子、宮本哲雄、水木 薫、牧 寛子、渡邊 大、白阪琢磨：AIDS 発症に影響する心理的要因に関する研究。第 36 回日本エイズ学会学術集会・総会、2022 年 11 月 18 日、静岡

渡邊 大、照屋勝治、横幕能行、南 留美、遠藤知之、渡邊泰子、Andrea Marongiu、谷川哲也、Marion Heinzkill、白阪琢磨、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、安全性及び忍容性の評価：BICSTaR Japan の 12 ヶ月解析結果 (2 回目)。第 36 回日本エイズ学会学術集会・総会、2022 年 11 月 18 日、静岡

阪野文哉、川畑拓也、渡邊 大、塩野徳史、西田明子、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 (2021 年度実績報告)。第 36 回日本エイズ学会学術集会・総会、2022 年 11 月 18 日、静岡

渡邊 大、飯田 俊、廣田和之、上地隆史、西田恭治、上平朝子、片野晴隆、白阪琢磨：HIV 感染者におけるヒトヘルペスウイルス 8 型関連バイオマーカーに関する検討。第 36 回日本エイズ学会学術集会・総会、2022 年 11 月 18 日、静岡

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、瀧永博之、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、渡邊珠代、蜂谷敦子、今橋真弓、松田昌  
和、重見 麗、岡崎玲子、岩谷靖雅、横幕能  
行、渡邊 大、阪野文哉、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、仲村秀太、 健山  
正男、藤田次郎、吉村和久、杉浦 互 :2021  
年の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 36 回日本エイズ学会学術集会・総会、  
2022 年 11 月 18 日、静岡

米田奈津子、渚るみ子、中瀆智子、東 政美、  
佐井木梨花、大楠裕子、白阪琢磨、渡邊 大 :  
当院に通院する HIV 陽性者の大規模災害に  
対する備えの現状と課題の検討ー災害への  
備えと避難行動についてー。第 36 回日本エ  
イズ学会学術集会・総会、2022 年 11 月 18  
日、静岡

渡邊 大 : LTTS 達成のために  
BIC/TAF/FTC が果たす役割について。ラン  
チョンセミナー1。第 36 回日本エイズ学会  
学術集会・総会、2022 年 11 月 18 日、静岡

吉田 翼、西本奈穂、長谷川裕子、田中聡司、  
福武伸康、山本俊祐、榊原祐子、阪森亮太郎、  
三田英治: 腹痛を主訴に来院し、大腸内視鏡  
検査を契機にランブル鞭毛虫が確認された  
1 例。第 239 回日本内科学会近畿地方会、  
2023 年 3 月 4 日、大阪

#### 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