

# 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 エイズ先端医療研究部長

**研究要旨** 【目的】 HIV 感染者および血友病患者のライフスタイルの変化や高齢化が進む中、包括的なチーム医療の重要性が高まっている。特に、非加熱血液凝固因子製剤による HIV 感染血友病患者の医療水準向上には、HIV 感染症と血友病双方の治療の充実が不可欠である。本研究では、ガイドライン、精神・心理・地域連携を含むチーム医療、血友病の 3 つの観点から、医療水準の向上を目指す。【方法】 HIV 感染症についてはガイドラインの開発研究を中心に、それを補佐する抗 HIV 薬・日和見感染症治療薬に関する資料の改訂を行うことを計画した。また、チーム医療に関わる精神・心理・地域医療連携の研究を実施する。血友病については保因者を含めた包括的凝固機能と遺伝子解析の研究と関節症に対する研究を計画した。【結果】それぞれの分担研究で研究体制の整備や倫理審査を行なった。【考察】抗 HIV 薬、凝固機能、関節診療などそれぞれの診療の基本となる領域においても研究の継続は必要であり、精神・心理の分野も同様である。来年度以降に順次データ収集および解析を行い、それぞれの研究開発を継続する。

**A. 研究目的**

抗 HIV 療法の進歩により、HIV 感染症は慢性疾患とみなされるようになり、現在では HIV 感染者の高齢化が新たな課題となっている。治療の進歩には、抗 HIV 治療ガイドラインや各種マニュアルが大きく寄与した。身体治療のみならずメンタルサポートも重視されている。しかし、依然として解決されていない問題も多く、社会的背景に起因する様々な困難にも直面している。

血液凝固因子製剤も日々進歩しており血友病患者の寿命は大きく改善した。しかし、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がある。また、血友病患者数の約 1.6～5 倍いると推定されている血友病保因者の出血症状や生活の質（QOL）についても注目されている。保因者の凝固能についても従来の凝固因子活性がその症状を反映して

いないと指摘されている。

血友病の合併症のなかでも特に、血友病性関節症は QOL に深刻な影響を与える。関節症発症と進行の予防のためには出血を起こさないことが重要で、すでに関節症を発症している関節には、関節機能の維持・向上のために多角的に必要な治療介入を行うことが必要である。しかし、どのような場合に出血予防を強化するか、滑膜切除術など外科的治療の治療介入時期、関節障害を進行させないあるいは改善させるための理学療法や装具の装着が適切かといった知識が、実臨床の現場の医療者に普及しておらず適切に対処されていないことも多い。

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

上が必要である。本研究では HIV 感染症および血友病の両方の領域において、問題点を選択的に注目し、チーム医療の構築と医療水準の向上を目指す。

## B. 研究方法

研究全体としては、HIV 感染症および血友病の両方の領域において、問題点を選択的に注目し、チーム医療の構築と医療水準の向上を目指す。そのために、以下の 5 つの項目に関し、それぞれ研究を実施する。

### (1) 抗 HIV 療法のガイドラインに関する研究（四本・渡邊）

令和 6 年度は HIV 診療に携わっている方々を改訂委員とし、それぞれが主要なジャーナルや国内外の学会で発表された抗 HIV 療法に関する情報を収集した。改定委員により抗 HIV 治療ガイドラインの改定を行い、年度末に改訂版を発行した。印刷物の配布や PC/スマホ対応のホームページの作成により、抗 HIV 治療ガイドラインを幅広く公開した。令和 7・8 年度も令和 6 年度と同様に研究を実施する。

### (2) 抗 HIV 薬の適正使用と HIV 感染者に対する適切な薬物療法の推進および外来チーム医療に関する研究（矢倉・渡邊・東・安尾）

令和 7 年度に抗 HIV 薬・日和見感染症治療薬の日常診療において生じる問題や疑問に対する回答集である「抗 HIV 薬 Q&A」のアップデートを行う。また、HIV 感染者に関わる薬剤師をメインターゲットとした、薬物治療マネジメントに関わる上で必要な情報を纏めた「服アド手帖」のアップデートを行う。令和 6 年度は体制構築と改訂内容として抗 HIV 薬の簡易懸濁の条件について検討した。令和 8 年度は適切な患者ケアを多職種で行うための「外来チーム医療マニュアル」のアップデートを行う。医師、看護師、薬剤師、MSW、心理職などの多職種に

よる編集メンバーを選出し、高齢 HIV 感染者への対応を含めた地域医療連携やコンサルテーション・リエゾン精神医学診療体制の研究で得られた成果を盛り込み、改訂版を発刊する。

### (3) 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（木村・安尾）

HIV 診療チームと精神科医療チームとの連携を困難にする要因を評価するための尺度を新たに開発し、HIV 医療および精神科医療の分野の連携困難を定量的に評価することを目的とする。本研究の目的や意義を説明した上で、全国の HIV 診療拠点病院（比較対照群に拠点以外の総合病院）に勤務する医療従事者を対象に以下の手順ですすめる。①探索的因子分析を実施し、質問紙が測定する要素を明らかにする。妥当性確認のため、確認的因子分析を実施し、因子構造モデルがデータに適合するか評価する。②信頼性の評価として、クロンバックの  $\alpha$  係数および折半法を用いて内的一貫性を検討する。③内容的妥当性、構成概念妥当性について検証する。さらに、基準関連妥当性は、職場における多職種連携状況の評価尺度等を外部基準とし、相関分析を用いて検証する。④質問紙の信頼性および妥当性が検証された後、HIV 領域で働く医療従事者と総合病院で働く医療従事者の実態を比較検討する。令和 7 年度は全国の精神科医・心理師に対して新尺度による調査を実施し、コンサルテーション・リエゾン連携に関する量的解析を行う。令和 8 年度は全国の総合病院多職種群と HIV 多職種群で新尺度による調査を実施して量的解析を行う。

### (4) AIDS 発症に至る心理的要因に関する研究（安尾）

本研究は、HIV 感染未判明のゲイ・バイセクシャル男性（ゲイ・バイセクシャル男性の HIV 検査受検行動に及ぼす心理的要因に

関する研究)と AIDS 発症者(AIDS 発症者の心理的特徴に関する研究)の両方の側面から研究を実施する。令和 6 年度はリサーチ企業にモニター登録をしている男性に対し、性的指向や HIV と診断された経験の有無等を問い、ゲイ・バイセクシャルであることや HIV と診断された経験がないことなどの条件を満たした男性に対して、本調査にて HIV に対する印象やスティグマ意識などを問う質問紙調査を行った。(1)HIV に関する知識・認識や、(2)心理尺度(Health Locus of Control 尺度・HIV 陽性者に対する社会的距離、羞恥感情等)、(3)保健行動に関する意識に関して調査した。令和 7 年度は得られたデータの解析を行う。

AIDS 発症者の心理的特徴に関する研究では、令和 7 年度にブロック拠点病院等の心理職(約 10 例)を対象に面接調査を行う。健康信念モデルにおいて重要とされる病気の脅威の適切な認識に関して検討し、AIDS 発症に至る心理的要因に関する仮説を生成する。令和 7・8 年度に面接調査の仮説をもとにした質問紙を使用し、心理職に対する調査を行う。50 例を目標とする。令和 8 年度は得られたデータの解析を行い、学会発表等を行う。

(5)血友病患者および血友病保因者の遺伝子解析と凝固機能解析に関する研究・血友病患者の関節機能の維持・向上のための多角的アプローチに関する研究(武山・野上・松本)

令和 6 年度は研究体制の構築、プロトコルの作成および倫理委員会への申請を行った。大阪医療センターでは新規の血友病遺伝子解析システムを立ち上げた。また、医療現場で行われている関節診療の実態を調査した。X 線による評価(Arnorld-Hilgartner 分類・Pettersson score)に加え、身体機能評価(Hemophilia Joint Health

Scale; HJHS)、関節エコーによる評価(Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound; HEAd-US)を行なった。令和 7 年度は新規抗体製剤(エミシズマブ、コンシズマブ)を投与中の血友病患者(目標 40 例)を対象に、3 種類の包括的凝固機能解析(トロンボエラストメリー・凝固波形解析・トロンビン生成試験)を行う。血友病保因者(目標 30 例)に対しては、臨床上の問題点を示すとともに、遺伝子解析と包括的凝固機能解析を行う。関節ケアについては製剤投与方法の見直し、薬物療法、理学療法、装具などの治療法における関節の保護と関節機能を維持向上のための適正な介入時期と方法を検討する。令和 8 年度は令和 7 年度の計画を継続する。

(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

今年度は研究体制の構築および倫理審査が研究の中心となり、結果が得られた領域のみ、その成果を記載する。

(1)抗 HIV 療法のガイドラインに関する研究

2025 年 3 月時点の初回治療の推奨薬については、ガイドライン改訂委員による議論を行った。「大部分の HIV 感染者に推奨されるレジメン」と「状況によって推奨されるレジメン」に分けて記載した。今回、DTG/ABC/3TC は「状況によって推奨されるレジメン」(BI)とした。ABC と関連して心血管イベントのリスクが増加する報告が最近も確認されること、外国人患者の場合には過敏症を防ぐために HLAB\*5701 検

査が必要なことなどが理由であった。曝露後予防 (PEP) の推奨薬についても改訂を行った。PEP の推奨薬はラルテグラビル (400mg 錠を 1 回 1 錠 1 日 2 回もしくは 600mg 錠を 1 回 2 錠 1 日 1 回) +TAF/FTC または TDF/FTC、ドルテグラビル+TAF/FT または TDF/FTC、BIC/TAF/FTC とした。

(2)抗 HIV 薬の適正使用と HIV 感染者に対する適切な薬物療法の推進および外来チーム医療に関する研究

ガイドラインの初回治療の推奨薬である TAF/FTC、BIC/TAF/FTC、DTG/3TC を含む 11 剤の簡易懸濁の条件について検討した。TAF/FTC と BIC/TAF/FTC は 5 分で崩壊・懸濁し、8Fr.の経管チューブを通過した。DTG/3TC については同様の方法では崩壊が不十分であり、事前に軽く粉砕することが必要であった。「服アド手帖」の編集メンバーとして、各ブロックから 2 名の担当薬剤師を選出した。新規項目として、腎機能に応じた抗 HIV 薬の一覧表を作成することとした。

(3)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

探索的因子分析を実施するための質問項目の選定を行った。対象者はカウンセリング業務を含む高度な HIV 感染症医療体制を持つ中核拠点病院 60 施設に診療従事する医療従事者とし、目標症例数は比較対象群を含め 400 例と設定した。現在、倫理審査委員会での審査待ちの状態である。

(4) AIDS 発症に至る心理的要因に関する研究

対象となった男性 515 例の平均年齢は 51 歳で、ゲイが 53% バイセクシャルが 47% を占めた。HIV への印象について、はいいいえの 2 択で回答を求めた質問で、はいの回答割合は主に次の通りであった。「(HIV

は) 死に至る病である」53%、「治療を続けられれば完治させることができる」35.7%、「治療を続けられれば、いつも通りの生活を送ることができる」86.2%。他の調査項目については集計・解析中である。

(5)血友病患者および血友病保因者の遺伝子解析と凝固機能解析に関する研究・血友病患者の関節機能の維持・向上のための多角的アプローチに関する研究

遺伝子解析と凝固機能解析に関する研究については研究体制の構築を完了させ、検体の解析を開始した。血友病患者の関節機能の維持・向上のための多角的アプローチに関する研究では、今年度は初診患者 20 例での解析を行った。Arnorld-Hilgartner 分類の Stage2 以上を認めた割合は足関節 (50%) と肘関節 (45%) で高く、Pettersson score の平均も足関節 (5.0 点) で高かった。HEAD-US の平均は肘関節 1.3 点、膝関節 0.8 点、足関節 3.1 点であり、Pettersson score と HEAD-US は強い相関を認めた (Spearman's rho = 0.899、 $p < 0.001$ )。HEAD-US でみられる滑膜肥厚は HJHS の関節腫脹と関節雑音のみ相関がみられた。HEAD-US でみられる軟骨損傷は HJHS の筋萎縮、関節雑音、屈曲制限、伸展制限、関節痛、筋力、包括的歩行能力、合計点と相関がみられた。

## D. 考察

抗 HIV 療法のガイドラインに関する研究では、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と考えられる。高齢化に伴い経管投与を要する症例も増加していることから、より多くの薬剤についても簡易懸濁の検討を行う必要があり、「抗 HIV 薬 Q&A」はより現場ニーズに即した内容になるものと思われた。また、ガイ

ドラインにおける PEP の推奨薬の改訂についても現場で使用されている抗 HIV 薬に即した変更となった。

血友病患者の関節機能の維持・向上のための多角的アプローチに関する研究では 20 例について解析を行った。Pettersson score と HEAD-US に強い相関を認めたが、無症状の関節でも HEAD-US の点数が高い関節もあり、Pettersson score が低値でも HEAD-US で高値を認める関節もあった。さらには、HJHS と HEAD-US には関連性があることが明らかとなった。関節腫脹と雑音は滑膜肥厚という早期の関節症変化を反映することが示唆された。HJHS と関節エコーを組み合わせることで、より包括的かつ精度の高い関節評価が可能となり、早期治療介入や患者の QOL 向上に寄与する可能性が示唆された。

## E. 結論

初年度は研究体制の整備、プロトコルの作成、倫理審査を中心に行った。抗 HIV 薬、凝固機能、関節診療などそれぞれの診療の基本となる領域においても研究の継続は必要であり、精神・心理の分野も同様である。来年度以降に順次データ収集および解析を行い、それぞれの研究開発を継続する。

## 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

Benoit Trottier, Fabrice Bonnet, Miguel Garcia-Deltoro, Massimo Andreoni, Marta Boffito, Berend J. van Welzen, Dan

Turner, Sam McConkey, Dai Watanabe, Po-Liang Lu, Alper Gündüz, David Thorpe, Michelle L. D'Antoni, Tali Cassidy, Andrea Marongiu, Amy R. Weinberg, Cathy Chien, Richard Haubrich, Stefan Scholten. Real-World Effectiveness And Tolerability of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) In Treatment-Experienced People With HIV And a History of Antiretroviral Drug Resistance. American Conference for the Treatment of HIV (ACTHIV), May 2nd, 2024, Atlanta, GA

Tadashi Kikuchi, Hiroyuki Gatanaga, Mayumi Imahashi, Dai Watanabe, Rumi Minami, Shigeru Yoshida, Tsunefusa Hayashida, Teiichiro Shiino, Masako Nishizawa, Atsuko Hachiya, Kazuhisa Yoshimura, Wataru Sugiura, Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. Surveillance of HIV-1 transmitted drug resistance in Japan, 2020-2022. Asia-Pacific HIV Research Forum 2024. May 18th, 2024, Taipei, Taiwan

Keiko Yasuda, Naoko Misawa, Hiroki Ono, Dai Watanabe, Kotaro Shirakawa, Kei Sato, Hirohide Saito, Akifumi Takaori-Kondo, Yoshio Koyanagi, Osamu Takeuchi. MEX3B, an RNA-binding protein, strongly suppresses HIV-1 viral replication depending on its RNA-binding ability. 3rd France – Japan symposium on HIV/AIDS & infectious diseases basic research. Oct 29th, 2024, Paris, France

Hiroki Yagura, Dai Watanabe, Takao Nakauchi, Kazuyuki Hirota, Takuro Matsumura, Takashi Ueji, Yasuharu Nishida, Munehiro Yoshino, Tomoko Uehira, Takuma Shirasaka. Association of ABCG2 genetic polymorphisms with subjective symptoms and weight gain by bictegravir administration in Japanese HIV-1-infected patients. Nov 10th, 2024, Glasgow, UK

国内

渡邊 大、矢倉裕輝、廣田和之、松村拓朗、上地隆史、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：HIV の PR 領域と RT 領域のアミノ酸残基におけるアミノ酸の時間変化に関する検討。第 37 回近畿エイズ研究会学術集会、2024 年 6 月 15 日、大阪

久利 歩、矢倉裕輝、藤原綾乃、駒野 淳、渡邊 大：日本人 HIV-1 感染者における CYP3A5 および UGT1A1 の遺伝子多型とビクテグラビル血漿トラフ濃度の関連。第 37 回近畿エイズ研究会学術集会、2024 年 6 月 15 日、大阪

藤見洋佑、浅井克則、井筒伸之、川端修平、黒田秀樹、宇野貴宏、小林弘治、木田将義、金地真生、松本貴晶、西嶋吉継、渡辺 大、上平朝子、金村米博、藤中俊之：当院における HIV 感染症に合併した脳病変に対する手術経験。日本脳神経外科学会第 83 回学術総会。2024 年 10 月 16 日、横浜

矢倉裕輝、中内崇夫、廣田和之、松村拓朗、上地隆史、西田恭治、上平朝子、吉野宗宏、白阪琢磨、渡邊 大：CYP3A5 および UGT1A1 の遺伝子多型が血漿中ビクテグラビル濃度に及ぼす影響。第 32 回抗ウイルス

療法学会学術集会・総会、2024 年 8 月 29 日、熊本

神野未佳、安尾利彦、西川歩美、森田真子、富田朋子、宮本哲雄、水木 薫、牧 寛子、渡邊 大：HIV 陽性者の受診中断・再開・継続理由とその心理的背景に関する研究。第 78 回国立病院総合医学会、2024 年 10 月 19 日、大阪

藤見洋佑、浅井克則、井筒伸之、川端修平、黒田秀樹、宇野貴宏、小林弘治、金地真生、西嶋吉継、松本貴晶、渡邊 大、上平朝子、金村米博、中島 伸、藤中俊之：Brain lesions associated with HIV infection: A single-center surgical experience。第 78 回国立病院総合医学会、2024 年 10 月 18 日、大阪

白阪琢磨、川戸美由紀、橋本修二、三重野牧子、天野景裕、大金美和、岡本 学、瀧永博之、日笠聡、八橋 弘、渡邊 大：血液製剤による HIV 感染者の調査成績 第 1 報 健康状態と生活状況の概要。第 38 回日本エイズ学会学術集会・総会、2024 年 11 月 29 日、東京

川戸美由紀、三重野牧子、橋本修二、天野景裕、大金美和、岡本 学、瀧永博之、日笠 聡、八橋 弘、渡邊 大、白阪琢磨：血液製剤による HIV 感染者の調査成績 第 2 報 不健康割合の推移。第 38 回日本エイズ学会学術集会・総会、2024 年 11 月 29 日、東京

三重野牧子、川戸美由紀、橋本修二、天野景裕、大金美和、岡本 学、瀧永博之、日笠 聡、八橋 弘、渡邊 大、白阪琢磨：血液製剤による HIV 感染者の調査成績 第 3 報 悩みやストレスとこころの状態の関連。第 38 回日

本エイズ学会学術集会・総会、2024 年 11 月 29 日、東京

中内崇夫、矢倉裕輝、廣田和之、松村拓朗、上地隆史、西田恭治、上平朝子、吉野宗宏、白阪琢磨、渡邊 大：ドラビリンヘスウィッチした症例における 96 週までの糖代謝に及ぼす影響に関する調査。第 38 回日本エイズ学会学術集会・総会、2024 年 11 月 29 日、東京

矢倉裕輝、中内崇夫、廣田和之、松村拓朗、上地隆史、西田恭治、上平朝子、吉野宗宏、白阪琢磨、渡邊 大：カボテグラビル・リルピビリンの持効性注射剤の血中濃度に関する検討 第 2 報。第 38 回日本エイズ学会学術集会・総会、2024 年 11 月 29 日、東京

久利歩、矢倉裕輝、藤原綾乃、駒野淳、渡邊大：CYP3A5 および UGT1A1 の遺伝子多型がビクテグラビルの薬物動態および血清クレアチニンに及ぼす影響。第 38 回日本エイズ学会学術集会・総会、2024 年 11 月 28 日、東京

渡邊 大、西田恭治、矢倉裕輝、藤原綾乃、武山雅博、矢田弘史、廣田和之、松村拓朗、上地隆史、上平朝子、白阪琢磨：包括的凝固機能検査による HIV 感染者の凝固機能に関する検討。第 38 回日本エイズ学会学術集会・総会。第 38 回日本エイズ学会学術集会・総会、2024 年 11 月 29 日、東京

菊地 正、西澤雅子、小島潮子、Lucky Runtwene、椎野禎一郎、豊嶋崇徳、伊藤俊広、林田庸総、湯永博之、古賀道子、長島真美、貞升健志、佐野貴子、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、川畑拓也、藤井輝久、高田清式、中村麻子、南 留美、松下修三、仲村秀太、吉村和久、杉浦 互。2023 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 38 回日本エイズ学会学術集会・総会、2024 年 11 月 29 日、東京

廣田和之、松村拓朗、上地隆史、上平朝子、西田恭治、渡邊 大、白阪琢磨：HIV 感染者に合併した非結核性抗酸菌症の症例。第 38 回日本エイズ学会学術集会・総会、2024 年 11 月 29 日、東京

## 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