

1999年度

エイズ治療のための中国四国ブロック拠点病院と拠点病院の連携に関する研究 分担研究者 高田 昇(広島大学医学部附属病院輸血部)

研究協力者 藤井輝久(広島大学医学部附属病院 輸血部), 畝井浩子(同 薬剤部), 加藤恭博(エイズ予防財団RR), 竹内陽子(同), 岩崎真理(同), 大江昌恵(同), 木村昭郎(広島大学原医研血液内科), 上田一博(広島大学医学部小児科), 藤村欣吾(広島大学大学院総合薬学科), 桑原正雄(県立広島病院総合診療科), 小田健司(社会保険広島市民病院内科)

研究要旨

中四国ブロックでは広島大学、社会保険広島市民病院、県立広島病院と、設立母体が異なる3病院が協力して担当している。3病院の医師、看護職、薬剤師、心理職、MSWは毎月定例会議を開き、情報交換や事例検討、そして事業の立案や分担を相談している。地方ブロック拠点病院の役割は次の5点である。

[1]HIV感染者に対する医療・心理・社会の包括的ケアを提供

[2]ブロック内の患者の受け入れ、および専門家派遣

紹介患者の受け入れを行ってきた他、各病院に出向いて症例検討会に参加し、治療や対策について助言を行った。

[3]ブロックの医療者に対するエイズ教育・研修

講演会への講師派遣と、各種研修会を実施した。特に看護職、薬剤師、心理・MSWなどの職種別の研修会を施したことが特徴である。

[4]情報の提供

1999年度は「エイズUpDateジャパン(全国版)」を合計3号編集した。全国版は各ブロック拠点病院事務局に送付され、ブロック版を添付されて発行された。中四国ブロック版は1000部印刷された。また「血友病の診療2000」を編集・発行した。

ウェブサイト

(<http://www.aids-chushi.or.jp>) は開設以来25ヶ月間のアクセス数は、約50,000となった。

[5]HIV感染症に関する基礎的ならびに臨床的研

究

末梢単核球中のproviral DNAやmRNAの定量と臨床の関係を検討し、国際会議や日本エイズ学会学術集会等で発表した。

(1) ブロック拠点病院としての医療体制及び検査体制等の確立に向けて

【目的】

中四国ブロック拠点病院におけるHIV感染症の実態を示すこと。

【方法】

2000年3月末までに3病院のHIV感染者をカルテを元に集計した。HIV分離培養とサブタイプの決定は、広島県環境保健センター微生物第2部の協力を得た。薬剤耐性HIVの遺伝子検査は国立感染症研究所の協力を得て実施した。

【結果】

1) 2000年3月末までに3病院で診療を行ったHIV感染者数は累計68(男64、女4)例となった。生年は1922年から1982年であった。感染経路別では、輸入血液製剤によるもの43(血友病A32、血友病B11)例、男性と性行為をもつ男性10例、異性間の性行為男性10例、異性間の性行為女性4例、不明1例であった。これらのうち22例が転居した。転院先を含めて予後の判明したものでは、これら68例中エイズ発病者は25例で、うちすでに18例が死亡し、10例で病理解剖が実施された。

2) 抗HIV薬耐性遺伝子検索は31人に164検体で実施し、22人の92検体で変異を検出した。変異遺伝子は一部のpolymorphismを除いて、投与薬剤に一致した変異パターンを示し、変更薬剤を

選択する上で参考になった。

3) 1999年4月から9月の半年間で治療を行った25人について検討した。治療期間の中央値は2,016日(範囲208~2,667)で、処方の種類は15種類(2剤 6人、3剤 14人、4剤 5人)と多彩であった。これらのうち、最後の検査値でHIV RNAが検出限界(400 copies/ml)以上となったウイルス学的失敗例は25人中11人(44%)であった。この内訳は少量(400~1000)は2人、中等量は(<10,000)4人、大量は(16,000~62,000)5人であった。これら11人はいずれも薬剤耐性HIV遺伝子が複数検出された。

【考察】

1) 中四国ブロック拠点病院3病院で診療を行ったHIV感染者は、輸入血液製剤によるものと性行為によるものが、およそ2対1で、この地方の特徴を表していると思われる。広島という地方都市でも新規患者の発見が増え、中でも男性同性愛者の増加が注目された。

2) 3病院での最後の死亡例は1995年12月であった。このように最近では抗HIV薬の効果的な併用療法により、病気進行の停止あるいは回復が見られていることを示している。

3) 一方、抗HIV薬の投与に伴い薬剤耐性HIVを生み出す結果となっており、一部投薬変更例では変異は積み重なる傾向が見られた。服薬アドヒアランスの重要性が示唆された。

4) 3病院では個々の患者に対し、医師、看護、薬剤師、心理、MSWなど多職種の間が増えてきた。また患者仲間によるピアカウンセリングも重要と思われる。

(2) 地域拠点病院に対する連携、指導、教育に関して

2-1.地域拠点病院に対する連携、指導、教育

【目的】

HIV感染症に関する教育を通じて医療レベルの地域・病院格差を軽減すること。

【対象と方法】

まずHIV拠点病院で主催者を決め、経験され

た症例の検討会を実施していただくよう依頼した。この会にブロック拠点病院のスタッフが助言者として参加し、最新の治療に関する講義を加えた。

【結果と考察】

1999年度の実施医療機関は、広島県、山口県、岡山県、香川県、高知県、徳島県で合計12回あり、徳島県以外の5病院では症例検討会も行われた。

病院毎の院内症例検討会の意義は以下のことがあげられる。中国四国地方のほとんどの拠点病院での経験症例数は5例以下であり、しかも少数の輸入血液製剤による感染者を一人の医師がひっそり診療している場合が多い。秘密厳守が強調されすぎて、しばしば同僚の中での孤立になり、必要な支援が得られない。院内で症例検討会を開催することは、実は医療従事者の中での"医師のカミングアウト"の役割を果たす。多くの参加者にとって、エイズを身近なものと感じることができ、同僚に対し支援者となるべきかどうか決断を促すことになる。ブロック拠点病院の医師がコメンテーターとして参加することにより、具体的な疑問点や問題点が現実性を帯びて受けとめることができる。その後のネットワーク形成につながった。

2-2.エイズ看護初期研修プログラムに関する研究

【目的】

看護職にあるものがHIV感染者/エイズ患者の基本的なニーズを知り、よりよいケアを提供できるようにすること。

【対象と方法】

中国四国9県の担当課を通じ、ブロック内のエイズ拠点病院に募集を行った。内容は事前のテキスト配布、事前アンケート、1泊2日で講義と質疑、相互討論、ビデオ学習、外来診療見学、患者さんによる講演、まとめの討議、事後アンケート等を実施した。

【結果および考察】

1999年度は2回実施し、拠点病院10施設から12人の参加を得た。研修はプログラム[参照]に添って実施され、受講者参加型の体験的学習を目指した。参加者のおよそ半数が何らかのHIV

感染者の看護経験を持っていた。事後アンケートによると、セクシャリティーの講義、外来診察室での体験や、薬剤師による服薬援助の見学、患者さんの講演などは特に大きなインパクトを与えた。

看護職は、HIV感染者の医学的側面のみならず、心理・社会面の評価とケア提供者との接点にたっている。今後はこれらの事項も研修プログラムに加える必要がある。

2-3. 薬剤師による抗HIV薬服薬援助研究会

【目的】

薬剤師がHIV感染者に対し有効な服薬援助活動を行うことができること。また共有できる説明書の作成を行うこと。

【方法】

毎月1回の定例の研究会を開催し、もちまわりでHIV感染症と併発疾患、治療薬の学習を行い、共有文書を作成した。

【結果と考察】

1998年4月以来、有志の薬剤師による研究会を継続している。新規薬品に関する情報交換、英語文献の翻訳などを行ったほか、抗HIV薬と他剤との相互作用については一覧表を作成し、ホームページに掲載した。

2-4. 薬剤師の抗HIV薬服薬指導のための研修会

【目的】

エイズ拠点病院に勤務する薬剤師が、適正に抗HIV薬の服薬援助活動ができるようになること。

【対象と方法】

中四国ブロックの拠点病院に関連した薬局・医療機関に募集を行い、抗HIV薬の調剤や服薬指導に関与する薬剤師の参加を求めた。事前にアンケート実施、教材の郵送を行った。研修会は1泊2日の合宿形式の講義と演習である。プログラムとしては、講義「抗HIV薬物療法の総論」、特別講演「服薬アドヒアランス向上の取り組み」、事例紹介「服薬指導で苦労した症例」、講演「HIV感染者の体験談」、講義「薬剤師のためのコミュニケーション理論」、演習「ロールプレイによる服薬援助の体験的学習

」、討議とまとめ、事後アンケートが含まれた。

【結果と考察】

本研修会は1998年度から継続するものである。1999年度は、第3回目(29名)と第4回目(28名)の参加者であった。

本研修会を通じて、拠点病院の薬局・薬剤部に勤務する薬剤師は、抗HIV薬の内容、抗HIV薬療法におけるアドヒアランスの重要性、抗HIV薬の服薬援助における薬剤師の役割の大きさを学ぶことができた。薬剤師は患者の生活や気持ちを正しく受けとめ、服薬援助ができる知識と技術の取得が必要である。

討議の中で、薬剤師による外来患者に対する服薬指導管理料が保険診療上の点数化されていない問題点が浮かび上がった。またHIV感染症治療チームの一環として、薬剤師が積極的に参入すべきであるという機運ができた。さらにE-mailの利用など施設を越えた薬剤師同士のネットワーク形成が始まった。

本研究の一部は、第13回日本エイズ学会学術集会(1999年12月、東京)で発表した。

2-5. 医療ソーシャルワーカー研修会

【目的】

中国四国地方のどの地域でも適切な医療と福祉援助が提供できる体制を確立するため、拠点病院等のソーシャルワーカーを対象とした研修会を企画した。

【対象と方法】

日時：1999年9月23日9:30～16:00、場所：県立広島病院。参加者は広島県、岡山県、山口県、島根県、愛媛県、香川県より37人で、スタッフは8人であった。講義としては疾患の概要、医療体制、派遣カウンセラー、関連した社会資源、広島の事例などが解説され、PWAの話があった。さらにグループワークによる実習が行われた。なお本研修会は広島県医療社会事業協会(会長：上原千寿子)との共催で開催された。

【結果と考察】

中国四国地方は、HIV感染者・エイズ患者の症例数が国内で最も少なく、体制の立ち遅れが

ある。しかし地域内でもいきなりエイズ発症で受診する症例や、郷里に戻って病院を受診する例が増えており、拠点病院等のソーシャルワーカーの役割について理解を深めることは大いに意義がある。研修後のアンケートでは自発的参加者がほとんどであった。ロールプレイの実習やPWAの話、そして医師などの他職種が関わったことが好評であり、今後も継続を希望するものが多かった。

(3) 地域特異的問題と解決に向けて

3-1.「エイズUpDateジャパン」全国版と中四国地方版の編集・発行

【目的】

ブロック拠点病院が地域に根ざしたHIV感染症に関する情報を提供すること。

【方法および結果】

1999年度は5月、9月、1月の合計3号を編集・発行した。部数はそれぞれ1000部で、ブロック内の拠点病院、医師会、歯科医師会、看護協会、行政、保健所、ボランティア、患者団体などに配布した。記事の主要な取材源は各種会議や集会の他に、インターネット利用が大きかった。

全体の構成を、前半を全国版、後半をブロック版とした。ブロック版は各ブロック拠点病院独自の取材・編集とした。全国版では疫学情報、最新文献情報、さらにHIV感染症研究の主要な研究者からの記事があり、世界や日本の中で自分たちがどこにいるのかわかるように工夫した。

【考察】

HIV感染症に関する情報は非常に多く、また考え方の変化も早い。小冊子というメディアの性格から、記録性の高さを重視した。特に研究班の主任研究者などの方の投稿記事は、タイムリーでかつ研究班への親しみを増したと思われる。また日本のエイズ研究は基礎・臨床ともに、決して世界レベルに比べ劣ってはいないことも理解されたのではなかろうか。地域での多様な集会や研修会の開催情報も、連携を深める意義があると思われた。なお、ファクシミリなどによる読者からの声としては、医療従事者からよりもボランティア団体、患者団体からのもの

が多かった。

3-2.「血友病診療2000」の発行

【目的】

血友病の診断と治療について最新の知見に基づいた情報を、医療者と患者双方に提供すること。

【方法】

小冊子の形で印刷、配布すると共に、ウェブサイトに掲載する。

【結果と考察】

これまで安全な血友病治療薬の確保が大きな問題であった。血液製剤のHIV汚染を契機に、製剤の製造過程の改善、原料血漿への核酸検査導入、情報管理などを通じて血漿分画製剤・輸血用血液の安全性は飛躍的に高まった。また凝固因子製剤については遺伝子組み替え型製剤が市販され、安定的な供給の問題を除いてはほぼ解決がはかられてきた。

凝固因子製剤に対するインヒビターの発生病理と治療は、血友病医療の解決を見ていない緊急課題である。そして遺伝子治療の開発は、着実な進歩をはかっていくべき将来課題である。

血友病は日常的には出血と出血後遺症への対処を中心とした医療が中心であり、習熟した専門家を常に育てる努力が必要である。遺伝性疾患であることも加わり、必ず社会・心理的な問題を伴う。しかし現実には血友病医療に新たに加わる若手医師の数が減ってきた。また一方で、HIV感染症を契機とした感染症専門医が血友病医療も分担するようになった。

このような現状で、医療者と患者・家族の双方で利用可能な教育的なツールを作成し、パンフレットとして配布、あるいはウェブで広く公開することは意義深い。

3-3.インターネットのウェブ「中四国エイズセンター」の運営

【目的】

中国四国地方におけるエイズの現況や各種の情報を提示すること。

【方法と結果】

独自のドメインを取得し、各種記事の掲載・更新を行った。一部の記事については英語でも

提示した。掲載記事やデータの総量は30メガバイトを越えた。開設以来25ヶ月で50,000件のアクセス数を記録した。

【考察】

欧米に比べて、我が国では情報開示や情報提示が遅れている。エイズ/HIV感染症に関する情報は、早く変化をしている。インターネットを通じた情報は最新で、検索可能で、公平性かつ双方向性という利点を有する。費用効果比も良好である。一方、あまりに膨大な情報量があるため、利用法の慣れが必要で、ある程度信頼できるサイトでまとめて提示されることも必要である。印刷物というメディアの欠点を補うばかりか、今後はさらに大きな発展が予想され、医療のあり方を変える可能性が大きい。

(4) PDF保存について。

研究班の業績の多くは文書や画像で保存されている。これを広く検索可能な電子媒体に移すには、世界の標準となってきた感が強い、Adobe社のAcrobatによるPDF(portable document file)形式で保存するのが良いと思われる。

(5)その他

5-1.臨床研究:HIVプロテアーゼ阻害剤の薬物血中濃度に関する研究

【目的】

HIVプロテアーゼ阻害剤の血中濃度測定の臨床的意義を検討すること。

【方法と結果】

1998年4月30日から2000年3月7日の間に、広島大学医学部附属病院でプロテアーゼ阻害剤を投与中の21人の患者で、107ポイントの採血を行い、株式会社BMLで委託測定した。採血時刻は薬剤服用後2~10時間を経過しており、必ずしもpeak値やtrough値をとらえているわけではない。測定薬物は硫酸インジナビル(IDV)6人、メシル酸ネルフィナビル(NFV)および活性型誘導体(NFV-M)12人、リトナビル(RTV)4人、サキナビル(SQV)8人であった。また、dual PI療法を実施した患者は6名で、RTV+IDV 1人、RTV+SQV 1人、NFV+SQV 4人であった。

IDVは81~9,408nM/Lと広く分布した。RTVとの併用例のpeak値は4322nM/Lであった。NFVは243~11,435ng/mlの分布であった。NFV-Mは12名中3名で測定限界以下であった。この3人はNFVを代謝するCYP 2D6の先天的な欠損例と考えられた。残りの6名ではNFV-Mは103~1029ng/mlであり、NFVのおよそ3分の1を示した。RTVは0.24~22.57mcg/mlであった。このうち22.57mcg/mlであったのはRTV800+IDV800併用の6時間後の検体であり、中毒域に近かった。この後減量している。SQVは単剤では52.7~631.8ng/mlであった。グレープフルーツジュースを飲用していた例では505ngがえられた。NFVと併用したときは240~1901ng/mlにまで上昇し、RTVとの併用では2147ng/mlまでになった。

【考察】

今回の検討では体表面積による補正、服薬後の経過時間の考慮が行われていない。なるべくtrough値とpeak値の両方を得るべきであろう。それを考慮に入れてもプロテアーゼ阻害剤の血中濃度はかなり広い個人差があった。抗HIV療法の効果が不足する場合は、薬剤耐性を考えると同時に、bioavailabilityの低下を考慮する必要がある。

さてdual PI療法は薬物相互作用を利用した薬物動態の変更である。すなわち、trough値を上昇させることにより有効血中濃度を維持すること、peak値を下げることにより副作用を減らすこと、さらに服用回数を減らし、食事の制限を減らしてアドヒアランスを高める狙いがある。

今回dual PI療法を行った患者は、RTV+IDVの1人を除き、いずれも単剤のプロテアーゼ阻害剤に耐性であった。このため救済療法として実施したものであった。抗HIV効果についての評価は困難であるが、薬物血中濃度の測定が有意義であることは推察された。

抗HIV療法は、本来、HIV側の薬剤感受性の面と薬物濃度との両面から合理的な評価がなされるべきであり、今後の検討課題である。

結論

病院間の連携というものはネットワークであり、主に人と情報の流れに関するものである。これをハードウェアを導入せずに運営すること

を研究として達成するという課題で3年を過ごした。私たちの研究班での活動も、行政を通じたエイズ対策事業も、密接不可分で展開しており、必ずしも研究班独自の業績とは言い難い。ネットワーク作りの事業を、研究として活動するという矛盾を抱えた3年であったともいえる。

研究発表

(1) 論文発表

- 1) Tuyoshi Oishi, Wataru Sugiura, Masakazu Matsuda, Hanae Abumi, Akiko Okano, Kaneo Yamada, Mituru Koike, Masashi Taki, Masaaki Ishikawa, Takuma Miura, Katuyuki Fukutake, Kengo Gouchi, Atsushi Ajisawa, Aikichi Iwamoto, Hideji Hanabusa, Junichi Mimaya, Junki Takamatsu, Noboru Takata, Eizo Kakishita, Satoshi Higasa, Akira Yoshioka, Seizaburo Kashiwagi, Akira Shirahata and Yoshiyuki Nagai: Status of Anti-HIV-1 Chemotherapy in Japan. Japanese Journal of Infectious Diseases 52:51-52.1999
- 2) Kato Y, Fujii T, Mizoguchi N, Takata N, Ueda K, Feldman MD, and Kayser SR. :Potential interaction between ritonavir and carbamazepine, Pharmacotherapy (in press).
- 3) 加藤恭博、高田 昇:私の選んだ常備薬 HIV感染治療薬. 臨床と薬物治療 18(3): 310-311, 1999
- 4) 高田 昇: HAART時代のHIV感染告知とインフォームドコンセント 血液病の告知とインフォームドコンセント 医薬ジャーナル社 p116-123, 1999.
- 5) 高田 昇: 抗ウイルス薬 KEY WORD 呼吸器疾患 先端医学社 p.64-69, 1999.
- 6) 高田 昇: HIV感染者のケア 今日の治療指針2000 医学書院 p.932-933. 1999.

(2) 学会発表

- 1) Teruhisa Fujii : Is Human Immunodeficiency Virus (HIV) -1 mRNA Burdens in Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMCs) Possible to be a New Clinical Marker in HIV-1 Infected Patients? 5th International Congress on AIDS in Asia and the Pacific. Kuala Lumpur Oct/1999 [Abstract 183/PSAB001]
- 2) Yasuhiro Kato, Teruhisa Fujii, Nobuyuki Mizoguchi , Noboru Takata, and Kazuhiro Ueda : Drug Interaction between Ritonavir and Carbamazepine Observed in HIV/AIDS Patient with Epilepsy. 5th International Congress on AIDS in Asia and the Pacific. Kuala Lumpur Oct/1999 [Abstract 85/PTAB021]
- 3) 加藤恭博、溝口信行、坂本明子、中村和洋、上田一博、藤井輝久、高田 昇:カルバマゼピンとリトナビルを併用したてんかんを有するHIV感染症の1例 広島てんかん懇話会 1999年9月
- 4) 藤田啓子、畝井 浩子、佐伯康之、森木昌子、新井茂明、藤井輝久、高田 昇、木平健治: HIV感染者への服薬援助 第9回 日本病院薬学会年会 1999年9月
- 5) 兒玉憲一、内野悌司、畝井浩子、高田 昇: ロールプレイング法による抗HIV薬服薬援助研修の試み 第13回日本エイズ学会総会 1999年12月
- 6) 畝井浩子、兒玉憲一、内野悌司、藤井輝久、高田 昇、藤田啓子、木平健治: 薬剤師対象の抗HIV薬服薬援助研修の経験 第13回日本エイズ学会総会 1999年12月
- 7) 加藤恭博、藤井輝久、高田 昇、上田一博: リトナビルとカルバマゼピンの相互作用がみられた、てんかんを有するHIV感染症の1例 第13回日本エイズ学会総会 1999年12月
- 8) 藤井輝久、高田 昇、竹内陽子、木村昭郎: 末梢血単核球中のHIV-mRNAの定量は臨

床的マーカーとなるか？ 第13回日本エイズ
学会総会 1999年12月

【知的所有権の取得状況】

- (1) 特許取得：なし
- (2) 実用新案登録：なし
- (3) その他

【その他、添付資料】