

中国四国ブロックにおける HIV 感染症の医療体制に関する研究

分担研究者：高田 昇(広島大学病院 エイズ医療対策室・輸血部)

【3年間の流れ】 HIV 感染症の医療体制に関する研究の枠組みは、1988年から続いた厚生省科学研究班(山田班、南谷班、福武班)の流れを受け継いでいる。またより直接的には1997年に始まった、エイズ治療研究開発センターと8つのエイズ治療のための地方ブロック拠点病院、そして366の拠点病院を結ぶ体制の構築が主要な任務となっている(吉崎班)。研究と言う名称でありながら、一つの疾病対策の政策医療を短期間に実現する事業となっている。エイズ医療には施設・備品面、人材面、ソフト面でのニーズがあるが、長期的に最も重要なのは幅広い情報と医療者教育である。

[1] 私たちはどこにいるのか

1-1. 広島大学病院における HIV 感染症の歴史

1981年に世界で最初のエイズが記載された【表1】。リンパ球のサブセットを細胞表面抗原に対するモノクローナル抗体で解析する方法は、暗室の中の蛍光傾向顕微鏡が必要だった。小児科の医師は血友病の患児の中に OKT4 で染まるリンパ球が極端に少ない例があることに気がついた。この時には HIV 感染はまだ知られていなかった。1984年に加熱凝固因子製剤の治験が累計8社で開始されたが、これも HIV 感染への安全性を目的としたものとはされなかった。免疫異常が最も甚だしかった血友病患児は、1985年には繰り返す気道感染によって入退院を繰り返した。エイズが強く意識されたが、ウイルス検査は1986年4月の保険採用まで待たなければならなかった。

本院で治療中の血友病患者のおよそ40%にあたる15人が陽性と判明したあと、抗体陽性の正確な意味は未確立であったが、ほとんどの患者あるいは患児の親に伝えられていった。気道感染を繰り返した患児も発病後1年たってエイズと診断された。気管支肺胞洗浄液の沈渣からのニューモシチス・カリニの証明や、当時市販されていなかったペンタミジンを手、そして常用量を服用できないレトロビルなど、年表の行間には記し尽くせないエピソードがある。

1-2. 政策医療としてのエイズ

1986年の薬害 HIV 訴訟の和解という形の終結で、エイズは政策医療となった。本院は1997年度からエイズ治療のための中国四国地方ブロック拠点病院として位置づけられ、本研究事業もその

重要な一部分である。

「ネットワーク医療と人権」のウェブには、大阪 HIV 薬害訴訟の元原告団がまとめた、「変わる HIV 医療 第3版」がある。

(<http://homepage2.nifty.com/>)

この中に原告団から厚生省の要求が列挙されており、【表2】のようにまとめることができる。これらの項目の中には達成されたもの、まだ着手されていないものまでであるが、本研究班の事業自体もこの中に含まれているといえよう。

【表1】

広島大学病院の HIV 感染症の歴史

- 1981：世界で最初のエイズ例が記載。
- 1983：小児科と血液内科で血友病のリンパ球サブセット異常を観察。
- 1984：加熱凝固因子製剤の治験開始(累計8社)。
- 1985：10代の血友病男児が気道感染症を繰り返す。
：血友病患者の慢性リンパ節腫脹を生検(異型性濾胞過形成)。
- 1986：HIV抗体検査で40%の血友病患者が陽性、告知開始。
- 1987：AZT(レトロビル)の市販認可、最初の男児死亡。
：30代の血友病患者にカリニ肺炎発生 治療成功。
- 1988：大阪と東京地裁で薬害HIV提訴始まる。
：50代のアフリカ帰りの感染者が自発来院。
- 1989：30代の男性がカンジダ食道炎で紹介入院。
：厚生省研究班(山田班)に加わり中国地方を担当。
：財団の委託事業でエイズカウンセリング開始。
- 1991：メモリアルキルト展からNGO「広島エイズダイヤル」設立。
：30代の男性がカボジ肉腫で紹介受診。
：ddl(ヴァイデックス)の認可。
- 1993：パソコン通信で「エイズフォーラム(FAIDS)」設立。
- 1994：第10回国際エイズ会議(横浜)に参加。
- 1995：エイズ治療拠点病院として病院名公表。
- 1996：「薬害HIV訴訟」の和解成立、ddC(ハイビッド)の認可。
- 1997：中国四国地方ブロック拠点病院(広島、広島市民、県立広島)
：プロテアーゼ阻害剤など抗HIV薬が順次認可。
：ウェブ「中四国エイズセンター」運用開始。
：累計感染者数50人。エイズ医療対策室設置。
- 2003：累計感染者数83人。

[表2]

薬害HIV訴訟和解後の原告要求

1. 遺族に関する要求
 - ◆ 追悼式、薬害根絶の碑建立、資料館建設、相談事業、遺族年金
2. 医療に関する要求
 - ◆ エイズセンター～拠点病院制度(病床確保、全科対応の専門医療、病院間の連携、カウンセリング)、治療薬の早期承認、検査体制の充実、医療実態調査、保険制度の改善、研究体制、情報提供、国際協力
3. 手当に関する要求
 - ◆ 健康管理費用、身体障害者手帳・障害年金制度
4. 薬害被害実態調査
 - ◆ 血液凝固因子障害の調査
5. 真相究明・薬害根絶に関する要求
 - ◆ 医薬局体制、医薬情報の公開
6. 血液行政の是正に関する要求
 - ◆ 血液新法
7. 偏見差別の解消に関する要求
 - ◆ エイズ予防法の廃止と感染症新法

1-3. 中国四国地方の HIV 感染症

中四国地方には9つの県があり、合計の人口は約1200万人で、日本の10%を占める。一方、エイズ動向委員会の平成13年度年報によれば、凝固因子製剤による感染者を除いたHIV感染者の1.8%、エイズ患者の1.9%が中四国地方である。また患者・感染者の累計を中四国の県別でみると、広島県36人、愛媛県32人、岡山県19人、山口県15人、高知県13人、香川県13人、島根県5人、鳥取県4人、徳島県4人となっている。つまりこの地域は患者・感染者の経験が最も乏しい地域であり、医療体制を考える上で最も考慮しなければならない点である。

[2] 広島大学病院で何を診たか

2-1. 年度別の新患数と死亡者の推移

【図1】は2年ごとに、左側の累積棒グラフで感染経路別の小児科・血液内科の新患数、右側の黒い棒グラフで死亡者数を示す。1987年から4年間で21人の血液製剤による新患が続いた。他院からの紹介あるいは自発的な転院であった。1991～1992年は新患数よりも死亡者数が多く、最も厳しい時代であった。1996年にかけての死亡者数減少は日和見疾患の管理が、向上したためと考えられる。1997年のブロック拠点病院になって以後は、直線的な新患数の増加がみられるが、入学・転勤によるもの、あるいはセカンドオピニオン目的の受診もある。

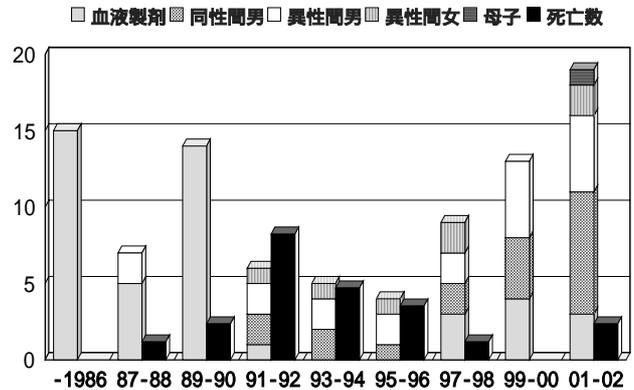
2-2. 初診時の年齢分布

【図2】は感染経路別の初診時年齢の分布をみたものである。血友病の場合は1986年の時点あるいは紹介受診時の年齢である。母子感染例は生

後6ヶ月であった。血友病Aは 25.1 ± 11.4 才、血友病Bは 20.2 ± 11.0 才、同性間男は 34.7 ± 7.3 才、異性間男は 40.2 ± 8.8 才、異性間女は 33.0 ± 8.0 才である。

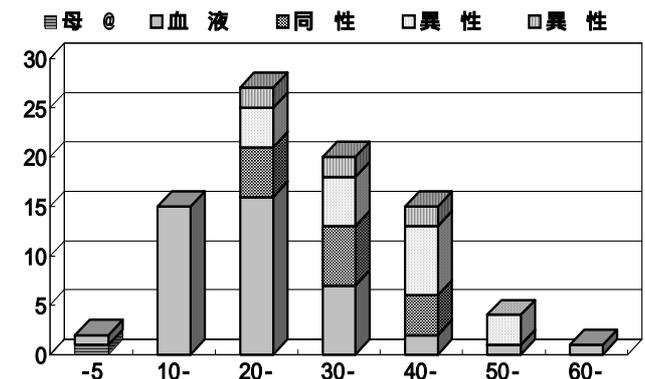
[図1]

広大病院の2年ごとの新患数と死亡数



[図2]

感染経路別の初診時年齢



2-3. 感染経路別の転帰

【表3】は感染経路別の累計数を示す。すなわち血液製剤による感染者は合計43人である。このうち20人が転居しているので本院で観察したのは23人で、14人が発病し10人が死亡した。従って現在、生存中は13人である。2002年度では35人のHIV感染者・患者の診療を行ったことになる。

男性の性行為感染では同性間15人、異性間18人とほぼ等しい。女性の感染者は6人、母子間は1人である。外国人は13人で内数として()で示した。出身地域は南米5人、アフリカ4人、北米3人、東南アジア1人である。大半は英語で意志の疎通が図れたが、ポルトガル語とフランス語の医療通訳が必要である。

【表3】

広島大学病院のHIV感染者
小児科・血液内科(～Mar/2003)

	合計	転居	観察	発病	死亡	生存
血友病A	33	16	17	10	7	10
血友病B	10	4	6	4	3	3
同性間 男	15 (4)	4 (2)	11 (2)	4 (1)	2 (1)	9 (1)
異性間 男	18 (6)	5 (2)	13 (4)	3 (1)	2 (0)	11 (4)
異性間 女	6 (2)	4 (1)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	2 (1)
母子間	(1)	0	(1)	(1)	(1)	0
合計	83 (13)	33 (5)	50 (8)	22 (3)	15 (2)	35 (6)

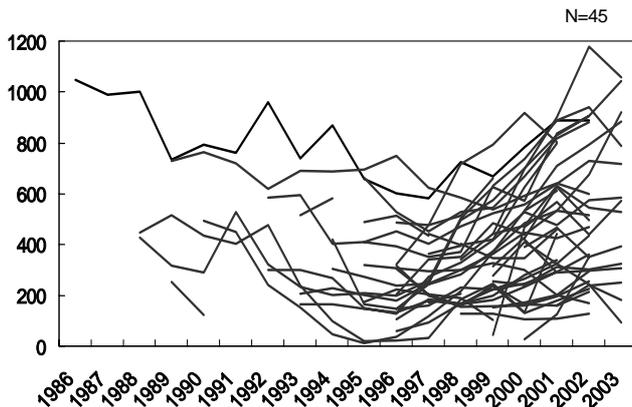
()は外国人で内数

2-4. CD4 細胞数の経過

2 年度を越えてわたってデータがある 45 人について、経時的な CD4 細胞数の経過を【図 3】に示した。各個人のデータはその年度の検査データの平均を求めてプロットした。抗 HIV 療法を行っていないもの、行っていて経過が良いもの、悪いものすべてを含めている。全体として 1996 年を底に、低下してきた CD4 細胞数は上昇に転じていることがわかる。1996 年から 1997 年にかけて多数の抗 HIV 薬が導入されて効果を上げてきたことが明瞭にわかる。

【図3】

CD4細胞数の推移
2年以上の経過があるもの



2-5. ウイルス量の推移

2 年度を越えてデータがある感染者の経時的な HIV RNA の推移を、抗 HIV 療法を行った 32 人【図 4】と、抗 HIV 療法を行っていない 10 人【図 5】を示した。HIV-1 RNA 量の扱いは常用対数に

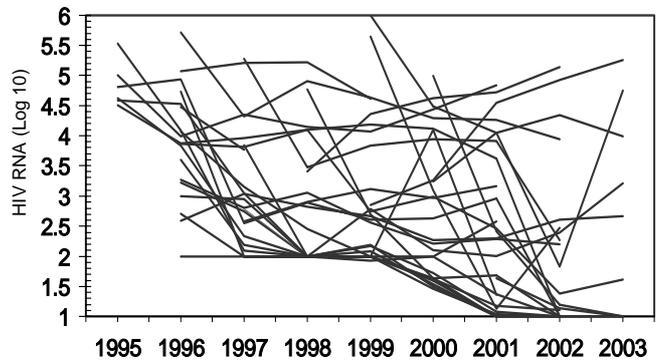
変換したのち、前項と同様に個人のデータはその年度の検査データの平均を求めてプロットした。

抗 HIV 療法を行った多くの例が 1000 コピー/mL 以下を達成している。特に 1996 年から 1997 年にかけての激減が目をひき、前項の CD4 細胞数と鏡面をなしている。中には中途での治療中断例、アドヒアランス不良例も含まれており、抗 HIV 療法が行われたのにも拘わらず、必ずしも全員がウイルス複製の最大抑制を得られるわけではない。このような治療失敗例の経験は「いつ治療を始めるか」、「どの薬の組み合わせで治療を始めるか」という課題を思い知らされた。

近年の治療開始時期の遅延傾向に添うように、1999 年以降には抗 HIV 療法の開始を待機している例が増えた。治療を行わなくても 10 の 2 乗レベルの HIV RNA 量を維持できる、長期非進行者が 2 名あり、他にも 3 乗レベルの感染者もある。経時的にウイルスがどんどん増え、CD4 細胞が減っていくというパターンではない例があることがわかる。

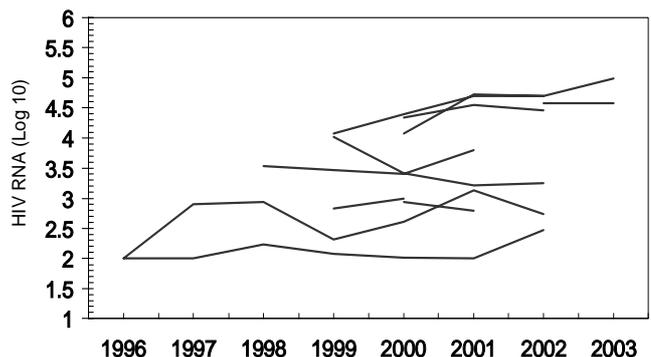
【図4】

抗HIV療法を行った患者のHIV RNA量の推移



【図5】

抗HIV療法を行っていない患者の
HIV RNA量の推移



2-6. 抗 HIV 療法への反応パターン

抗 HIV 療法を開始した後の CD4 細胞数と HIV RNA 量の動きから、次の 4 種類のパターンを定義して、2003 年 3 月の時点で判定できる 32 人を分類した【図 6】。どのパターンに属するかは、治療薬とアドヒアランス、患者背景などに大いに左右されるので、どこでも同じ傾向になるわけではない。

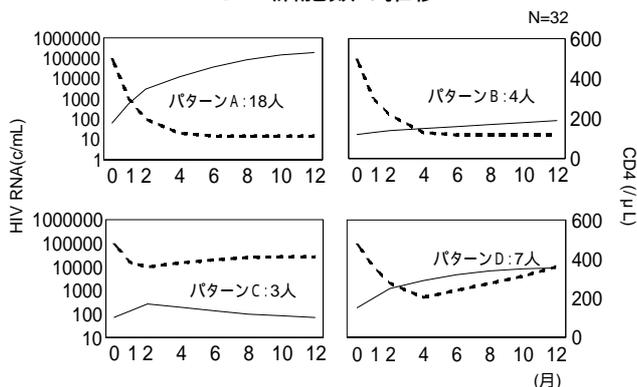
パターン A：ウイルス量の十分な抑制と CD4 細胞数の十分な回復。18 人が分類された。ウイルス量が 1000 前後でも CD4 細胞数が 1000 を越えるものもあった。

パターン B：ウイルス量の十分な抑制が見られるのに CD4 細胞数の回復が不十分。4 人が分類された。治療開始時の CD4 細胞数が 100 未満のものが多い。

パターン C：ウイルス量の抑制が不十分で、CD4 細胞数の回復も不十分。3 人が分類された。いずれもアドヒアランス不良による高度薬剤耐性 HIV になった例である。

パターン D：ウイルス量の抑制は不十分であるが、CD4 細胞数は十分あるいは増加していく。7 人が分類された。薬剤耐性 HIV とはなっているものの、CD4 細胞数の早い死滅には結びつかない変異と考えられる。今後の推移が注目される。

【図6】 抗HIV療法開始後のHIV RNA量とCD4細胞数の推移



【3】 中四国ブロックの医療体制と今後の提言

中四国地方の HIV 感染症の医療体制の構築について、これまでの事業を【表 5】に示した。内容説明は、これまでの報告書と重複する部分が多

いので今後の課題を中心に簡略に述べる。

【表5】

中四国地方のHIV医療体制の構築

- [1] 包括的ケアの提供
 広大病院のHIV感染症診療、HIV抗体検査の構築、外来カンファレンス、ブロック拠点病院3病院合同の月例ミーティング
- [2] セカンド・オピニオン提供
 紹介患者の診療、往診、拠点病院の事例検討会、治療相談(電話、メール)
- [3] 教育・研修提供
 医療系学生・大学院生の教育、各病院研修会、医師会・看護協会の研修会、拠点病院薬剤師の研修、看護師研修
- [4] 情報提供
 ウェブ「中四国エイズセンター」運営、メーリングリスト「J-AIDS」運営、印刷物「AIDS UpDate Japan (全国版、中四国ブロック版)」、「おくすり情報」、「抗HIV薬の相互作用一覧表」、「よくわかるエイズ関連用語集」、「血友病診療の実践 2002」
- [5] 臨床と基礎的研究
 「HIVプロウイルス、mRNAの検討」、「プロテアーゼ阻害剤の血中濃度」、「抗HIV薬とてんかん薬の薬物相互作用」、「抗HIV薬耐性検査」、「HAART時代の治療成績」、「HIVカウンセラーの役割」、「乳児発症例」、「播種性ムコール症」

3-1. 包括的ケアの提供

中四国ブロック拠点病院の HIV 感染者数の増加は緩やかである。一方、医療提供スタッフも転勤や配置換えなどがあり、院内および病院間の連絡・情報交換を強化して行く必要がある。現行のミーティングを広島県庁が主催する正式な連絡会に格上げすることが考えられる。

3-2. 地域の HIV 感染症医療への支援

これまで紹介患者の受け入れ、往診などのセカンド・オピニオン提供を行ってきた。今後は岡山県や徳島県で開催されている地域の研究会への支援と、未設置地域の立ち上げも計画すべきであろう。

3-3. 医療者への教育・研修

本ブロックの特徴は、教育・研修活動に力を注いできた点である。目の前にすぐに効果が現れるわけではないが、教育は将来の医療を築くものである。医師会、看護協会などの職能団体レベル、病院のレベル、医療系学生への教育は講演会、講義形式が多い。拠点病院のスタッフに関しては薬剤師、看護師、心理カウンセリングでは、1泊2日の短期合宿形式がとられた。今後は「エイズ検査の勧め」や「針刺し事故対策」で使える数時間単位のモジュールによる研修も開発する必要がある。

3-4. 情報提供

印刷物については、「エイズ UpDate ジャパン (全国版、中四国ブロック版)」、「おくすり情報」、「抗 HIV 薬の相互作用一覧表」、「よくわかるエイズ関連用語集」、「血友病診療の実際」を作成して配布した【図7】。これらはすべて白阪班の研究費によったが、印刷数を上回る注文も頂いた。ウェブに掲載することにより、ダウンロードして頂くことで対応した。

ウェブサイト「中四国エイズセンター」(<http://www.aids-chushi.or.jp>)と、メーリングリスト「J-AIDS」(<http://www.egroups.co.jp/group/jaids/>)の開設と運営は、白阪班の研究費によるものではないが、関連情報を多く掲載しているのも非常に多くの利用者がある。今後もさらに内容を充実させてゆきたい。

【図7】 印刷物はウェブで読むことができます



<http://www.aids-chushi.or.jp>

3-5. 臨床と基礎的研究

臨床現場からの研究として、患者あるいは検体を材料に、医師、看護師、薬剤師、心理士、カウンセラーそれぞれの立場から学会報告や論文が作成された。エイズ啓発活動については着手しなかったが、今後は地域や地域相互の連携に関する研究の中で取り組むことを試みるべきである。