

特集：我が国における HIV 感染血友病患者の現状と課題

一 小児病院における HIV 感染血友病患者の診療上の問題点

Clinical Care Issues in HIV-infected Hemophiliacs

— A Single Children's Hospital —

高嶋能文, 三間屋純一

Yoshifumi TAKASHIMA and Jun-ichi MIMAYA

静岡県立こども病院 血液腫瘍科

Division of Hematology and Oncology, Shizuoka Children's Hospital

はじめに

平成 19 年度血液凝固異常症全国調査 (全国調査)¹⁾によると、わが国の HIV 感染血液凝固異常症は生存・累積死亡例数を合わせて 1,431 例 (男性 1,417 例, 女性 14 例) である。このうち 2007 年 5 月 31 日現在, 809 例が生存しており, その内訳は血友病 A が 609 例, 血友病 B が 189 例, von Willebrand 病が 8 例, その他類縁疾患が 12 例となっている。

わが国における血液凝固製剤による HIV 感染の多くは 1983 年前後と考えられるが, 感染から 25 年を経て, HIV 感染血液凝固異常症患者には, 長期にわたる抗 HIV 療法による薬剤耐性や副作用の問題, C 型肝炎による肝硬変や肝がんの問題といった身体的問題のみならず, 進学・就労, 結婚と育児希望, 病院や医療者との関係など社会的にも様々な問題を抱えているのが現状である。

本稿では一小児病院における HIV 感染血友病患者診療の現状を述べ, そこから見えてくる問題点と今後の課題について述べる。

当院の血友病診療の概要²⁾

当院は 1977 年に開設し, 1988 年に厚生省 HIV 感染者発症予防・治療に関する研究班の静岡県ブロック拠点として静岡県血友病相談センターを院内に設置した。静岡県血友病相談センターの主な事業は血友病患者支援と血友病や HIV 感染症に関する情報収集および提供である。1992 年からはエイズ予防財団の委託事業として静岡県疾病対策室を経由して委託をうけ, HIV 感染血友病患者をはじめとする HIV 感染者支援も行ってきた。

当院における血友病患者・HIV 感染者支援事業は, HIV

感染者・エイズ患者の電話相談及び面談の他, 血友病包括外来 (月 1 回, 血液腫瘍科・整形外科・歯科・看護師・臨床心理士・MSW から構成される), 血友病教育外来 (月 2 回), 注射指導のための血友病サマーキャンプ (年 1 回, 1987 年～) などがある。また, 院内エイズ臨床カンファレンス (月 1 回) を行い, HIV 感染者の症例検討や勉強会を行い, 院内各科の連携を図っている。その他院外に向けての情報提供としては, 静岡県血友病治療連絡会議 (血友病患者と医療者対象, 年 1 回, 1988 年～), 静岡エイズシンポジウム (一般市民対象, 年 1 回, 1993 年～) を開催している。また, 血友病患者会である静岡県血友病友の会 (静友会) との連携も行っている。このように当院では 20 年にわたって, 静岡県の血友病診療・HIV 診療の中核をなしてきた³⁾。

当院には 1977 年以来 2007 年 3 月までに 178 名の血液凝固異常症の患者が紹介されており, 内訳は血友病 A が 128 例, 血友病 B が 33 例, von Willebrand 病が 17 例である。一方, 当院で経験した HIV 感染者・エイズ患者は 43 例であり, うち 33 例が非加熱凝固因子製剤を使用した血友病患者であり, 残りの 10 例は血液センターおよび他院から紹介された非血友病患者である。当院は小児病院であり, 成人を迎えた患者の外来診療は行っているが, 成人が入院するシステムが整っていないため, 成人患者の入院が必要な場合には, 例外を除き近隣の総合病院あるいは患者居住地の総合病院に入院を依頼している。

静岡県の血友病・HIV/エイズ診療システム⁴⁾ (図 1, 2)

静岡県の HIV 感染者・エイズ患者は 1989 年 1 月から 2007 年 12 月までの累計で 358 例であり, 現在も月 2~3 例の新規 HIV 感染者・エイズ患者が報告されている。これらの患者に対応するために, 静岡県では 1996 年 5 月にエイズ拠点病院 20 施設が選定され, さらに県独自のエイズ診療病院 10 施設が選定された。2006 年 4 月, エイズ予防指針

著者連絡先: 高嶋能文 (〒420-8660 静岡市葵区漆山 860 静岡県立こども病院 血液腫瘍科)

2008 年 8 月 11 日受付

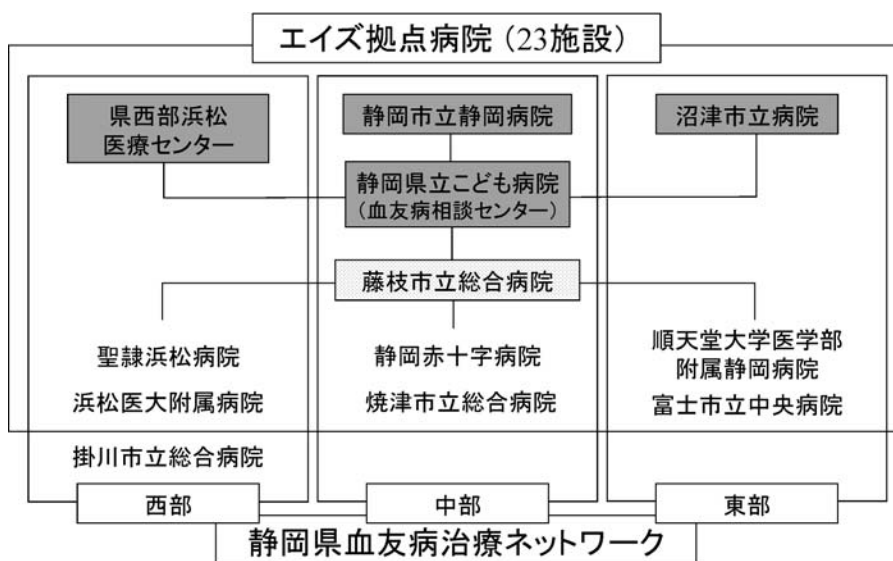


図 1 静岡県の血友病・HIV/エイズ診療体制

■ エイズ中核拠点病院



図 2 静岡県血友病治療ネットワーク

が改正・適用されたことに伴いエイズ診療体制が見直され、新たにエイズ中核拠点病院が4施設、エイズ診療拠点病院が19施設、そしてがん・結核・精神疾患等のエイズ合併症を有する患者の診療を目的として、県独自にエイズ診療協力病院が3施設、計26施設が選定された。県東・中・西部地域の各1病院が中核拠点病院としてそれぞれの地域の基幹を担い、当院はもうひとつの中核拠点病院としてエイズを診療する病院からのコンサルテーションを受ける他、HIV感染血友病患者の支援とHIV母子感染予防と感染児の受け入れの役割を担っている。

また、血友病診療においては先にも述べたように、当院には静岡県血友病相談センターが設置され、これまで静岡県内の血友病診療の大部分を担ってきたが、2007年に県内の血液内科を中心に静岡県血友病治療ネットワークが立ち上げられた^{5,6)}。このネットワークには現在11施設が参加し、半年に1回、講演会を開催し血友病治療についての知識の普及をするとともに、主に成人血友病患者の受け入れについて準備を進めているところである。11施設のうち、10施設はエイズ拠点病院である(エイズ中核拠点病院4施設を含む)。当院はオブザーバーとして参加している。

当院での HIV 感染血友病患者の受け入れ状況と臨床経過

1. 転帰

当院で経験したHIV感染血友病患者33例のうち、現在も当院外来にて治療している患者は13例である。13例の内訳は血友病Aが9例、血友病Bが4例である。2007年現在の年齢は中央値40歳(27~48歳)で、感染推定(1983年当時)年齢は中央値16歳(3~24歳)であった。13例中2例は無治療長期未発症(Long term non-progressor: LTNP)で、2例はエイズを発症している。死亡例は11例で、エイズ発症により死亡5例、C型肝炎による肝硬変による死亡6例であった。なお、転院した1例は肝硬変のため、肝移植が施行され、現在も生存中である。

2. 抗 HIV 療法

2007年現在、LTNPの2例を除く11例では抗HIV療法が施行されており、プロテアーゼ阻害剤をkey drugにしたHAART(PI-HAART)群が8例、非核酸系逆転写酵素阻害剤をkey drugにしたHAART(NNRTI-HAART)群が2例であった。1例は2剤で治療され、COM(AZT/3TC)を用いていた。これらの治療は抗HIV剤の開発とともに変遷しており、HAARTを施行している10例全例が薬剤変更の既往があった。

PI-HAART群8例中7例ではkey drugとしてATVを使用し、1例がNFVを使用していた。backboneは7例がTDF

と3TCまたはFTCの併用、1例がABC/3TCを使用していた。NNRTI-HAART群では2例ともEFVをkey drugとし、1例はd4T+3TCと併用、1例はCOM(AZT/3TC)との併用を行っていた。

3. CD4 陽性リンパ球数と HIV-RNA 量

13例のCD4陽性リンパ球数は2007年現在で中央値428/ μ L(182~806/ μ L)であった。2例のLTNPのCD4陽性リンパ球数はそれぞれ256/ μ L、356/ μ Lであった。

HIV-RNA量は2007年現在で中央値50copies/mL未満(<50~28,000copies/mL)であり、抗HIV療法を行っている11例中9例(82%)が50copies/mL未満であった。2例のLTNPのHIV-RNA量はそれぞれ8,700copies/mL、28,000copies/mLであった。

4. 副作用—脂質代謝異常と乳酸アシドーシス

脂質代謝異常は13例中10例(77%)に認められた。2例にbuffalo humpが認められ、うち1例は過去に成長ホルモンを投与したが、疼痛などのために現在は中止している。なお、乳酸アシドーシスを認めた症例はなかった。

5. C型肝炎合併

C型肝炎には13例全例が重感染しており、HCV-RNA量は中央値2,300copies/mL(<5~>5,000copies/mL)であった。13例中5例がインターフェロン単独またはRibavirineとの併用による治療歴があったが、残りの8例では治療歴はなかった。C型肝炎に対する治療を行った5例中3例でHCV-RNAが陰性化していた。1例はインターフェロン投与中に頭蓋内出血を起こし、治療を中止した。

6. 併診状況

現在経過観察しているHIV感染血友病患者はすべて成人であるため、小児病院である当院のみでは十分な診療ができない。そのため成人医療機関と併診している症例がある。13例の血友病・HIVに関する併診状況は、当院のみで他院との併診なしが3例(23%)、併診ありが10例(77%)であった。他院との併診を行っている10例中、血友病診療を当院で主に行っている症例は7例であり、残り3例のうち2例は静岡県内の総合病院の小児科が主病院となり、1例は東京の大学病院が主病院となっていた。HIV診療に関しては10例中6例で当院が主病院となっており、残り4例のうち3例は静岡県内の総合病院の血液内科が主病院、1例は東京の大学が主病院となっていた。

併診なしの症例も含めると、血友病診療においては当院が主病院になっているのは13例中10例(77%)であり、HIV診療において当院が主病院になっているのは9例

(69%)であった。また、血友病・HIV診療ともに当院が主病院となっているのは、7例(54%)であり、血友病・HIV診療ともに他院が主病院となっているのはわずか1例であった。このことから成人であるHIV感染血友病患者の当院への依存度が高い結果となった。

7. 二次感染・挙児希望

二次感染は1例に認められた。挙児希望は2例あり、1例は通常の性交渉で児をもうけたが、パートナーと児への感染は認められなかった。もう1例は二次感染したパートナーとの間に挙児希望があるが、体外受精に向けて準備を進めているところである。

考 察

静岡県における血友病・HIV診療のシステムおよび小児病院である当院における血友病・HIV診療の現状を紹介した。

当院で現在経過観察している13例のHIV感染血友病患者のうち、LTNPは2例(15%)であり、全国調査の13.8%とほぼ同様であった。また、抗HIV療法はHAARTが多いが、1例は2剤併用であり、このような症例は全国でも7.5%存在する¹⁾。単剤あるいは2剤投与例でも本当に抗HIV療法が必要なのかどうか、今後検討する必要がある。

今回の13例ではCD4リンパ球数は比較的保たれ、HIV-RNA量も13例中8例(62%)が測定感度未満になっていた。全国調査でもCD4リンパ球の中央値は389.0/ μ L、HIV-RNA量は65.3%が測定感度未満で、ほぼ同様の結果であった¹⁾。しかし、13例中1例で、経過中怠薬のためにCD4リンパ球数が6/ μ Lまで低下し、肺炎などを併発した症例もいたことは、長期にわたる抗HIV療法の困難さを示すこととなった。

脂質代謝異常は、全国調査では488例中156例(33%)となっているが¹⁾、当院の13例では77%に認められた。現在投与されている抗HIV薬はATVなど脂質代謝に影響を及ぼしにくい薬剤が選択されているが、さらに今後の薬剤選択については議論する余地があると思われた。

また、C型肝炎に対する治療は8例で施行されておらず、C型肝炎治療が進んでいない状況が明らかになった。全国調査ではHIV感染血液凝固異常症患者のC型肝炎治療の報告は2年間の調査期間内で93例にとどまっており、累積死亡622例中、死因として肝疾患の記載があったものは161例(25.9%)であり¹⁾、全国的にもC型肝炎治療の早期介入が望まれる。われわれの施設でC型肝炎治療が進まないひとつの理由は、成人の入院治療が行えない点にある。一方、静岡県血友病治療ネットワークに参加する11施設すべてでC型肝炎治療は可能とされており、今後これら

の施設との連携によりC型肝炎治療が進むことを期待したい。

さらに今回、当院で経過観察されているHIV感染血友病患者の小児病院である当院への依存度が高い結果となったが、これにはいくつかの理由があると推測される。

まず、静岡県内での成人血友病患者を受け入れる体制が十分整っていないことが挙げられる。多くの血液内科では悪性疾患を中心とした診療がなされており、血友病診療の経験が不足していることが多い。先にも述べたように、静岡県では2007年に県内の血液内科を中心に静岡県血友病治療ネットワークが立ち上げられたが、現在は講演活動などが主となっており、実際の成人血友病患者の紹介システムや受け入れ態勢が十分整っていないのが現状である。

当院では血友病包括外来をはじめとして、整形外科、歯科など院内各科との協力体制が得られているが、静岡県血友病治療ネットワークに参加する施設の中には院内の調整が困難な施設もある。成人血友病患者の中には血友病性関節症をきたしている症例も多く⁷⁾、整形外科の協力が得られない施設への紹介に不安を持つ患者も多い。血液凝固異常症のQOLに関する研究平成19年度調査報告書によると病院機能として血友病診療ができる整形外科医を必須と考えている患者は74%にのぼっている。また、患者が医療機関を選択する際に何を重視するかについて最も多いのは、血友病がわかる内科医・小児科医の存在であり、次いで救急対応ができること、血友病がわかる整形外科医の存在、歯科医の存在、看護師の存在と続いている⁸⁾。HIV診療を血液内科が行う場合は血友病診療も同時にできるが、感染症科やその他の科がHIV診療を行う場合には血友病診療を同時に行うことが困難であるため、各施設内での調整が必要となる。

近年ではエイズ拠点病院の診療経験も重ねられ、地域の中核拠点病院を中心とした診療体制が整いつつある。しかし、静岡県は大都市圏でないため、拠点病院であっても診療経験が10例に満たない施設が多く、抗HIV療法や患者のケアに関して知識や経験が乏しいことが考えられる。HIV感染血友病患者は治療経過も長く、薬剤耐性や長期投与による脂質代謝異常、ミトコンドリア異常、飲み疲れによるアドヒアランスの低下など多くの問題点があるため、診療経験の豊富な施設でない受け入れが困難な場合がある。今回はLTNP2例を除く11例中、HIV-RNA量が感度以下でなかったのは2例のみであったが、うち1例は怠薬を繰り返しており、継続的な抗HIV療法が極めて困難になっている。また1例は複数の薬剤に対して耐性が生じており、今後のsalvage療法の決定には抗HIV療法に関する熟練した知識と経験が必要と考えられた。また、脂質代謝異常は77%に起こっており、新規HIV感染者とは異なる

問題点に対しての対応が必要になると思われた。

さらに HIV 感染血友病患者は血液凝固製剤や抗 HIV 薬を投与されていることが多く、その薬剤が紹介先で採用されていない場合もある。当院では第Ⅷ因子製剤は 5 種類、第Ⅸ因子製剤は 2 種類、インヒビター用製剤は 2 種類採用されており、また、抗 HIV 薬もほとんどが採用されている。静岡県血友病治療ネットワーク参加施設における血液凝固製剤や抗 HIV 薬の採用状況の調査では、第Ⅷ因子製剤は 1 種類が 4 施設、2 種類が 3 施設、3 種類が 4 施設となっており、第Ⅸ因子製剤はすべて採用されておらず、インヒビター用製剤も 1 施設で 1 種類の採用のみであった。

その他の問題点としてはキャリアオーバーの問題がある⁹⁾。多くの小児慢性疾患でその問題があるように血友病も例外ではない。また、HIV 感染症も現在では慢性疾患となっており、長期にわたる通院が必要であることを考え併せると、小児科から成人医療機関へ治療の主体を移行せざるを得ないと考える。

しかし、小児科から成人医療機関への移行はスムーズに行かない場合も多い。その原因のひとつが「パターンリズム」である可能性は十分考えられる¹⁰⁾。現在、成人医療では治療方針やその他の意思決定を行う際に、患者本人が医療者の意見を聞いた上で意思決定を行うことが多いが、小児科診療においては患者自身でなく、両親あるいは保護者（代諾者）が意思決定することは日常よくみられることである。近年は法的決定力のない小児に対しても医療者は正しい説明を行い、十分理解した上で同意を得る「インフォームドアセント」の考え方が広まっているが、現在の成人血友病患者が小児期を過ごした 1990 年代以前にはそのような考え方は一般的に広まっていなかった。患者は小児科から成人医療機関を紹介されると今まで両親が行っていた意思決定を自分自身ですることになり、とまどいを感じざるを得ない。医療者や保護者が患者を守ろうとすることが、一方では患者自身が病気を理解し、治療について意思決定をする力を奪っていた可能性がある¹¹⁾。

当院に通院している血友病患者のうち 16 歳以上のキャリアオーバーは全体の 64% を占めている¹²⁾。今回の 13 例は 20 年以上にわたって当院での診療を続けており、その中には長年の経過がわかっている当院のほうで安心して通院できるという患者も多い。また、これまでも成人医療機関を紹介するものの、自主的に紹介先の医療機関への通院を中断する例もあった。これらの中には自分自身の血友病や HIV 感染症についての経過や問題点、薬剤や検査データを把握していない例もある。小児科から成人医療機関へのスムーズな移行のためには患者自身が血友病や

HIV 感染についての経過について理解・把握し、成人医療機関への移行後も主治医と対等に話ができることが必要である。そのための患者教育はわれわれ小児病院に課せられた大きな課題である。

おわりに

HIV 感染血友病患者には、HIV 感染だけでなく身体的・精神的・社会的にさまざまな問題が複雑に絡んでおり、それらのすべてを解決することは非常に困難である。当院は一小児病院として現在まで HIV 感染血友病患者の診療を行ってきたが、特に成人医療機関との連携・移行が重要であると考えられた。

HIV 感染症は現在では性感染症としての側面が大きくなっているが、現在でも約 800 例もの HIV 感染血友病患者がいることを忘れてはならない。

文 献

- 1) 厚生労働省委託事業 血液凝固異常症全国調査 平成 19 年度報告書. 財団法人エイズ予防財団, 2008.
- 2) 三間屋純一: わが国における HIV/AIDS 医療の現状と課題. 日児誌 109: 1192-1204, 2005.
- 3) 堀越泰雄, 三間屋純一: 血友病の包括医療と患者会との連携. 日小血会誌 22: 188-198, 2008.
- 4) 土屋厚子: 静岡県のエイズ中核拠点病院体制. 保健医療科学 56: 247-249, 2007.
- 5) 毛利博: 国内初「静岡県成人血友病ネットワーク」まもなく稼動. Japan Medicine 2007 年 12 月 21 日: 9, 2007.
- 6) 血友病診療のネットワーク ①. ECHO 27 (2): 1-5, 2008.
- 7) 酒井道生, 白幡聡: 小児血友病患者における関節症の現況. 日小血会誌 17: 162-166, 2003.
- 8) 瀧正志, 血液凝固異常症 QOL 調査委員会編著: 厚生労働科学研究事業「血友病の治療とその合併症の克服に関する研究」分担研究 血液凝固異常症の QOL に関する研究 平成 19 年度調査報告書. 2008.
- 9) 駒松仁子: キャリーオーバーと成育医療, そして成育看護. 小児看護 28: 1070-1075, 2005.
- 10) 田中義人: 青年期と慢性疾患. 小児看護 28: 1081-1085, 2005.
- 11) 三間屋純一: 小児血液腫瘍性疾患におけるインフォームドコンセント. 日小血会誌 15: 150-160, 2001.
- 12) 三間屋純一: 血友病—当院での体制と課題—. 小児看護 28: 1172-1176, 2005.