

厚生科学研究費補助金エイズ対策研究事業

厚生省

HIV 感染者発症予防・治療 に関する研究班

平成11年度

報告書

主任研究者	東京医科大学	福武 勝幸
分担研究者	産業医科大学	白幡 聡
	聖マリアンナ医科大学	瀧 正志

The Clinical Study Group for Treatments of HIV Disease

supported by the Health Science Grant of Research on HIV/AIDS
from the Ministry of Health and Welfare of the Japanese Government.

I. はじめに

ヒト免疫不全ウイルス 1 型 (Human Immunodeficiency Virus type-1; HIV-1) は 1970 年代の終わり頃から、血漿分画製剤の原料血漿中に混入し、血液凝固因子製剤を通じて血友病患者を中心に多くの感染被害をもたらした。1980 年代の半ばから日本でもウイルス不活化製剤が使われるようになり、その後は血液凝固因子製剤が媒介した新たな HIV-1 感染は起こらなくなったが、それ以前の血液凝固因子製剤による治療を受けてきた多くの血友病の患者が HIV-1 に感染してしまったことは、医学界が決して忘れてはならない悲しく苦しい出来事である。この経験は正確に記録し今後の医学の発展に役立てなければならない極めて重要な出来事である。

昭和 61 年度から、厚生省 HIV 感染者発症予防・治療に関する研究班において、血友病患者を中心とした HIV-1 感染者の動態と病態を把握する発症予防・治療の研究が進められ、HIV 感染症の研究として重要な役割を果たしてきた。平成 9 年度には研究体制の大きな改変が行われ、この研究班は凝固因子製剤を通じて HIV-1 に感染した患者及びそれ以外の血液凝固異常症の患者を対象とした厳密な調査を行うと共に、HIV 感染症及び血友病に随伴する疾患の治療法を開発する臨床研究の組織となった。この研究は感染から既に長期間が経過している血友病患者を中心とした HIV 感染者の治療の向上と生活の質の向上に寄与することを第一の目的として実施された。

研究体制の変更を機会に感染者数とその病態の調査研究は、現在の進歩した医学と社会環境に相応しいものに再構築した。調査対象施設は旧研究班の班員または班友であった血友病と HIV 感染症の専門医、ならびに血液凝固因子製剤を製造または販売している製薬会社の協力を得て研究班が把握した血液凝固因子製剤の納入先医療機関とした。初年度の調査対象疾患は HIV-1 感染の有無に関わらず、全ての血液凝固異常症と血液製剤により HIV-1 に感染し、1997 年 10 月 30 日までに死亡した患者と血液凝固因子製剤による感染者からの二次感染者とした。1924 通 (1446 医療機関、1506 診療科) の調査票を郵送して、平成 9 年 10 月 30 日の時点での情報提供の協力を要請した。調査の対象とした 1446 施設の中から、救急診療のみの施設、調剤薬局等を除いた、真の対象施設は 1386 施設と推定され、このうち 1154 施設から回答が得られ、実質回収率は 83%であった。2 年目の調査は調査対象と疾患は同じとして、平成 10 年 5 月 31 日の時点での情報を収集し、3 年目として平成 11 年 5 月 31 日付けで情報を収集した。

回収された調査票は、複数の施設での患者の重複を避けるため、生年月日と病名をもとに症例固定を行った。この結果、1999 年 5 月 31 日現在、日本全国に生存する血液凝固異常症として登録された症例の総数は 5221 例 (血友病 A 3588 例・血友病 B 763 例・フォンヴィレブランド病 (vWD) 619 例・類縁疾患 247 例・その他 4 例) で、前年より 303 例増加した。血液凝固因子製剤により HIV に感染した患者の総数は、血液凝固異常症の生存例 913 例に死亡例 510 例を加えた 1423 例 (血友病 A 1084 例・血友病 B 320 例・フォンヴィレブランド病 7 例・類縁疾患 12 例) にその他の疾患、いわゆる第 4 ルートの感染例の 7 例 (生存 4 例、死亡 3 例) を加えて 1430 例となった。血液凝固因子製剤により HIV-1 に感染し、1999 年 5 月 31 日までに死亡した症例は 513 例 (血友病 A 387 例・血友病 B 115 例・フォンヴィレブランド病 1 例・類縁疾患 7 例・その他 3 例) が集計された。1999 年 5 月 31 日現在、日本全国に生存する血液凝固異常症のうち、HIV-1 非感染例は 4304 例 (血友病 A

2891 例・血友病B 558 例・フォンヴィレブランド病 618・類縁疾患 250 例)であった。また、血液凝固因子製剤による感染者からの二次・三次感染者として 35 例が報告された。

また、詳細は別に発行する研究班報告書に掲載するが、患者数の調査とは別に、進歩する医療環境の中で臨床上とくに重要と考えられる最新の治療法や技術などについての研究を実施した。さらに、最近注目されている血友病患者に特有な肝炎などの合併症と HIV 感染症の治療の関連や HIV プロテアーゼインヒビターによる出血傾向の増悪などについても検討課題としている。新しい体制の研究班が発足した平成9年には、HIV プロテアーゼインヒビターを加えた多剤併用療法が画期的な治療効果を発揮して、米国における平成8年の AIDS 死亡者数が初めて前年より減少したことが発表され、昨年度の本研究による調査でも同様の傾向が確認されたことから HIV 感染症の治療が大きく変化し始めたと言える。

本書は、当研究班の研究報告とともに、この調査の対象となった患者様と調査にご協力いただいた各医療施設の皆様に、日本の血液凝固異常症と血液製剤による治療の結果発生した HIV-1 感染症の実態をお知らせするためにも作成したものである。このような全国規模での全数調査は国際的に見ても貴重であり、皆様のご理解とご協力により初めて達成されたものである。今後も調査を継続し、さらに詳細な解析を試みて血液凝固異常症、HIV-1 感染症ならびにウイルス性肝炎など治療法の発展のために役立てていきたいと考えている。

平成 12 年 3 月

主任研究者（班長） 福武 勝幸

目次

I. はじめに	1
II. 研究概要	
研究班の概要	3
総括研究報告書	4
III. 研究組織	
主任研究者	12
分担研究者	12
顧問	12
ブロック代表	12
都道府県代表	12
小委員会	14
IV. 血液凝固異常症全国調査	
主任研究者 東京医科大学 臨床病理科	福武 勝幸
分担研究者 産業医科大学 小児科	白幡 聡
分担研究者 聖マリアンナ医科大学 小児科	瀧 正志
研究協力者 聖マリアンナ医科大学附属研究施設	立浪 忍
1. 目的	16
2. 対象と方法	16
3. 集計結果	18
4. 3年間の集計結果の比較	25
5. まとめ	28
V. 血友病の現状	
主任研究者 東京医科大学 臨床病理科	福武 勝幸
分担研究者 産業医科大学 小児科	白幡 聡
分担研究者 聖マリアンナ医科大学 小児科	瀧 正志
研究協力者 聖マリアンナ医科大学附属研究施設	立浪 忍
1. 血友病登録患者数	29
2. 出生年次別血友病患者総登録数	31
3. 出生 10万人当りの出生年次別血友病患者登録者出生数	34
4. 都道府県別血友病患者数	36
5. 都道府県別有病率	37
6. 日本と世界各国における血友病の有病率	39
7. 診療施設と担当患者数	39
8. 出生年齢別の日本人男性と血友病患者の人口	40

VI. 血液凝固因子製剤による HIV 感染全国調査 (全国調査小委員会)

東京医科大学 臨床病理科	福武勝幸
聖マリアンナ医科大学 小児科	瀧正志
産業医科大学 小児科	白幡聡
聖マリアンナ医科大学附属研究施設	立浪忍
静岡県立こども病院 血液腫瘍科	三間屋純一
名古屋大学医学部附属病院 輸血部	高松純樹
関西医科大学洛西キューワウ病院 内科	上田良弘
奈良県立医科大学 小児科	吉岡章
広島大学医学部附属病院 輸血部	高田昇

1. 血液凝固因子製剤による HIV-1 感染の状況	44
2. 血友病患者の HIV-1 感染率	44
3. 出生年次別 HIV-1 感染・非感染血友病感染者数	45
4. 血友病患者の出生年次別感染率	46

VII. HIV 感染症による死亡症例の調査 (日和見感染症・死因調査小委員会)

関西医科大学洛西キューワウ病院 内科	上田良弘
国立国際医療センター	
エイズ治療・研究開発センター	岡慎一
都立駒込病院 感染症科	味澤篤
名古屋大学医学部附属病院 輸血部	高松純樹
東京医科大学 臨床病理科	福武勝幸

1. 血液製剤による HIV-1 感染者の死亡数	47
2. ブロック別血友病患者死亡数	47
3. ブロック別死亡率の比較	48
4. 死亡者数の年次推移	49
5. まとめ	51

VIII. プロテアーゼインヒビターによる出血傾向

奈良県立医科大学 小児科	吉岡章
東北大学 第3内科	石川正明
帝京大学内科	木下忠俊
東京医科大学臨床病理学	香川和彦
金沢大学 第3内科	朝倉英策
東大阪市立総合病院 小児科	木下清二
兵庫医科大学第2内科	日笠聡

IX. 抗HIV薬の服薬アドヒアランスへの関連因子について

54

横浜市立大学医学部付属病院	清水 延美
国立名古屋病院	清水 恵
横浜市立大学医学部付属病院	中村 優子
横浜市立大学医学部付属病院	根本 佳代子
HIV/AIDS看護研究会	乃村 万里
兵庫医科大学	日笠 聡
HIV/AIDS看護研究会	堀 成美
川崎医科大学付属病院内科	三宅 晴美
川崎医科大学付属病院内科	山田 治
東京都衛生局福祉部エイズ対策室	山本 博之
東京医科大学病院	山元 泰之
東京都衛生局福祉部エイズ対策室	我妻 ヨシ子

X. Human Immunodeficiency Virus Type 1 RNA 定量における現行法(アンプリコア®HIV-1 モニターVer1.0)とアド・イン・プライマー法の解離に関する検討

58

東京医科大学 臨床病理科	西田 恭治
東京医科大学 臨床病理科	守谷 研二
信州大学 第2内科	北野 喜良
秋田大学 第3内科	間宮 繁夫
東京医科大学 臨床病理科	永泉 圭子
東京医科大学 臨床病理科	稲葉 浩
東京医科大学 臨床病理科	天野 景裕
東京医科大学霞ヶ浦病院感染症科	福江 英尚
東京医科大学 臨床病理科	山元 泰之
東京医科大学 臨床病理科	新井 盛夫
東京医科大学 臨床病理科	福武 勝幸

XI. 高感度 Human Immunodeficiency Virus Type 1 RNA 定量の定点調査結果

63

東京医科大学臨床病理科	西田 恭治
	守谷 研二
	永泉 圭子
	稲葉 浩
	天野 景裕
	福江 英尚
	山元 泰之
	新井 盛夫
	福武 勝幸

X II. 長期未発症者 (LTNP) の研究		65
静岡県立こども病院		三間屋 純一
聖マリアンナ医科大学		立 浪 忍
聖マリアンナ医科大学		瀧 正 志
東京医科大学		山 元 泰之
荻窪病院		花 房 秀次
奈良県立医科大学		藤 村 吉博
山梨医科大学		照 沼 裕
慶応大学		加 藤 真吾
昭和大学		吉 田 孝人
X III. 血友病ナースコーディネーター導入上の問題点と対策		68
産業医科大学	小児科	白 幡 聡
東京医科大学病院	看護部	鈴 木 祐見子
静岡県立こども病院	看護部	黒 木 久美子
荻窪病院	看護部	仁 神 享子
聖マリアンナ医科大学	看護部	吉 川 喜美枝
兵庫医科大学	看護部	岩 永 幸子
産業医科大学北部九州血友病センター		小 野 織 江
X IV. 血友病およびその類縁疾患患者における TT ウイルス感染状況に関する研究		75
産業医科大学	小児科	白 幡 聡
産業医科大学	小児科	梶 原 康 巨
産業医科大学	小児科	宮 川 隆 之
筑波大学臨床医学系	小児科	松 井 陽
東京医科大学病院	臨床病理科	川 田 和 秀
聖マリアンナ医科大学	小児科	瀧 正 志
聖マリアンナ医科大学		
横浜市西部病院検査共同利用研究施設		高 山 成 伸
信州大学医学部	第二内科	北 野 喜 良
名古屋大学医学部付属病院	第二内科	福 田 吉 秀
奈良県立医科大学	第三内科	福 井 博
平成11年度 血液凝固異常症全国調査 研究協力者		80
X II. おわりに		92
X II. 謝辞		93

Ⅱ. 研究の概要

補助金	厚生科学研究費補助金エイズ対策研究事業
研究名称	HIV 感染者発症予防・治療に関する研究
研究班名称	厚生省 HIV 感染者発症予防・治療に関する研究班 通称 発症予防治療班

研究の目的

これまで HIV 感染者発症予防治療に関する研究班は、血液製剤を通じて HIV-1 に感染した血友病患者を中心に患者動態と臨床病態を把握し、発症予防・治療の研究を続けてきた。この事業のうち、継続の必要性が高い研究については継続して実施する。血液凝固異常症の実態調査と血液凝固因子製剤による HIV 感染者の全国調査を基本に、進歩する医療環境の中で临床上とくに重要と考えられる最新の治療法や技術などについての研究を実施する。さらに、最近注目されている血友病患者に特有な肝炎などの合併症と HIV 感染症の治療の関連やプロテアーゼインヒビターによる出血傾向の増悪などについても検討する。これにより、感染から既に長期間が経過している血友病患者を中心とした HIV 感染者の治療の向上と生活の質の向上に寄与することを目的とする。

研究組織			
主任研究者（班長）	東京医科大学	臨床病理学	福武 勝幸
分担研究者（班員）	産業医科大学 聖マリアンナ医科大学	小児科学 小児科学	白幡 聡 滝 正志
研究協力者（班員）	小委員会委員 都道府県代表		42名 各1名
研究協力者（班友）	調査協力施設（医師・薬剤師・看護婦等）		
顧問	愛知県赤十字血液センター 東洋公衆衛生学院 聖マリアンナ医科大学		神谷 忠 藤巻 道男 山田 兼雄

組織の構成	
中央委員会	主任研究者および分担研究者
全国委員会	地区ブロック代表会議（年1回） 班員会議（年1回） ブロック別班員・班友会議（年1回）
小委員会	血液凝固異常症全国調査 血液凝固因子製剤による HIV 感染者の全国調査 長期未発症者（Long Term Non Progressor）の研究 日和見感染症・死因調査 血液製剤による肝炎などの研究 プロテアーゼインヒビターによる出血傾向の調査 包括医療の充実に関する研究 多剤併用療法についての調査研究 HIV 感染症の検査法の研究

1. 総括研究報告

(1) 研究要旨

血液製剤を通じて HIV に感染した血友病患者を中心に、患者動態と臨床病態を把握し、HIV 感染者の治療の向上と生活の質の向上に寄与することを目的として実施した。厚生省の要望を受けて、従来から組織されてきた全国部会を改変する形で基本的に継続した。血友病患者の動態を把握するとともに、HIV 感染症の病態と現状および治療や救済事業の普及状況を調査把握するネットワークを構築し、本研究の基本骨格とした。

血液凝固異常症全国調査は、従来の調査項目の見直しと患者あるいは担当医師の移動による調査の重複や欠落の回避、ならびに従来把握できていなかった施設の患者の調査などの目的として、調査方法を根本的に見直した。

1999年5月31日現在、日本全国に生存する血液凝固異常症として登録された症例の総数は5221例（血友病A 3588例・血友病B 763例・フォンヴィレブランド病（vWD）619例・類縁疾患247例・その他4例）で、前年より303例増加した。血液凝固因子製剤によりHIVに感染した患者の総数は、血液凝固異常症の生存例913例に死亡例510例を加えた1423例（血友病A 1084例・血友病B 320例・フォンヴィレブランド病7例・類縁疾患12例）にその他の疾患、いわゆる第4ルート（感染例）の7例（生存4例、死亡3例）を加えて1430例となった。血液凝固因子製剤によりHIV-1に感染し、1999年5月31日までに死亡した症例は513例（血友病A 387例・血友病B 115例・フォンヴィレブランド病1例・類縁疾患7例・その他3例）が集計された。1999年5月31日現在、日本全国に生存する血液凝固異常症のうち、HIV-1非感染例は4304例（血友病A 2891例・血友病B 558例・フォンヴィレブランド病618例・類縁疾患250例）であった。

Long Term Non Progressor の追跡調査は、1995年に行われた調査では152症例が血友病患者のLTNPとして報告されている。1998年1月30日現在、43施設（106症例）でCD4陽性細胞数500個以上の症例は95年が68パーセントに対し97年も69パーセントと変化はないが、CD4陽性細胞数500個以上でHIV-RNAが1,000コピー以下の無症状例は95例中24例と25パーセントであった。C型慢性肝炎など血友病患者に合併している感染症の病態や治療における関連の調査として、G型肝炎の感染状況の調査を実施した。70例の検査を行い、非加熱製剤の投与歴のある患者58例では、HGV-RNAのみ陽性が12例、E2抗体のみ陽性が14例、両者とも陽性が2例および両者とも陰性が30例であり、既感染も含む感染率は48.3%であった。プロテアーゼインヒビターによるHIV治療に際して、血友病患者にのみ見られる出血傾向の増悪の機序について検討しているが、臨床検査成績の検討からは原因が推定できていない。しかし、プロテアーゼインヒビター使用患者の血液凝固因子製剤の使用量は増加しておりプロテアーゼインヒビターが出血傾向の増悪に影響していると考えられた。血友病患者に必要な包括医療（総合診療）の中で、HIV感染症に対するいかなる治療や観察を実施することが重要であるかを検討した。現状把握のための調査を行った50施設から回答を得て、19施設が専門外来、そのうち5施設が包括外来システムを導入していた。86%が慢性疾患のケアにナースコーディネーターが必要と答えた。検査法の検討としてHIV-1 RNAのアドインプライマー法と超高感度法について検討し、サブタイプEの多いわが国では臨床的に特に重要であることを確認した。

全国調査は、患者のプライバシーを厳重に守りながら生年月日と疾患名を用いて重複を回避し、凝固因子製剤を製造または販売している製薬会社の協力を得て血液凝固因子

製剤を使用した全ての医療施設を把握し、全国の関係施設・担当医師の協力を得ることにより調査の欠落を万全を期して防ぎ実施し、信頼性の極めて高い画期的な調査結果を得ることができた。凝固因子製剤による HIV 感染者については、血中 HIV-RNA 量、CD4 陽性リンパ球数、日和見感染、肝炎など合併症の状況、抗 HIV 薬の投与状況などの医学的な解析と救済事業の普及状況の把握することと、HIV に感染していない血友病および類縁疾患の患者との比較による検討が重要である。

A. 研究目的

1980年代前半、血液凝固因子製剤がヒト免疫不全ウイルス(HIV)の汚染を受けたことにより、血液凝固因子製剤による治療を受けていた血友病を中心とした血液凝固異常症の患者に、多数のHIV感染者が発生した。この事件は行政、研究者、医療機関、製薬会社に多くの反省と教訓をもたらしたが、この研究は血液凝固因子製剤によるHIV感染者の気持ちに配慮し、これらの人々の要望と専門医の意見を取り入れた臨床研究として、HIV感染者の治療の向上と生活の質の向上に寄与し、その結果として医学の発展に貢献することを目的として実施した。

血液凝固因子製剤によるHIV感染の実態を正確に把握し、感染者の動態と臨床病態を継続的に把握することは、血液凝固因子製剤によるHIV感染者への施策を構築するために、基本的で重要な意味を持つ。また、日々進歩する医療環境の中で、临床上とくに重要と考えられる最新の治療法や技術などを取り入れて研究を実施し、血液凝固因子製剤によるHIV感染者に対して早期に最新の医療を提供できる体制として全国組織の構築・維持が施策的に重要となった。さらに、血友病患者の合併症として重要な肝炎とHIV感染症の治療の関連やプロテアーゼインヒビターによる出血傾向の増悪への対策などについて検討し、感染から既に長期間が経過している血友病患者を中心としたHIV感染者に必要な総合的、包括的医療の確立を目的とした。

B. 研究方法

(1) 研究組織の構築

厚生省の要望を受けて、血液凝固因子製剤による HIV 感染の実態を正確に把握できるように、従来から組織されてきた全国部会を一部改変する形で基本的に継続した。規模が大きい研究組織であるため主任研究者福武勝幸、分担研究者白幡聡、瀧正志との間で連携を取りながら全国を9ブロックに分けて、血友病と HIV 感染症の現状について情報収集を行うことにした。特に、natural history 研究として実施してきた感染者数とその病態の調査研究の内容を、現在の治療研究の水準に相応しいものに再構築し、わが国における血友病患者の動態を把握するとともに、HIV 感染症の病態と現状および治療や救済事業の普及状況を調査把握するネットワークを下記のように構築し、本研究の基本骨格とし、全国の約 1500 診療機関の連携を図った。

北海道	宮崎 保	札幌通信病院
東北	三浦 亮	秋田大学医学部
関東甲信越	福武 勝幸	東京医科大学
北陸	河崎 則之	国立福井病院
中部	高松 純樹	名古屋大学
近畿	垣下 榮三	兵庫医科大学

中 国	上田 一博	広島大学医学部
四 国	内田 立身	高松赤十字病院
九 州	白幡 聡	産業医科大学

(2) 血液凝固異常症全国調査

厚生省・HIV 感染者発症予防・治療に関する研究班では、1986 年より班員・班友の協力の下に、全国の主要な血友病診療施設に対して血友病およびその類縁疾患の調査が行われた。調査の開始から 10 年あまりが過ぎ、調査項目の見直しとともに、患者あるいは担当医師の移動による調査の重複や欠落の回避、ならびに従来把握できていなかった施設の患者の調査などの目的で、調査方法を根本的に見直した。

小委員会を組織し、福武勝幸（東京医科大学）、瀧正志（聖マリアンナ医科大学）、白幡聡（産業医科大学）、立浪忍（聖マリアンナ医科大学）、三間屋 純一（静岡県立こども病院）、高松純樹（名古屋大学医学部）、上田良弘（関西医科大学洛西ニュータウン病院）、吉岡章（奈良県立医科大学）、高田昇（広島大学医学部）により検討し、調査は福武勝幸（東京医科大学）、瀧正志（聖マリアンナ医科大学）、立浪忍（聖マリアンナ医科大学）を中心に実施した。

すなわち、患者のプライバシーを厳重に守りながら生年月日と疾患名を用いて重複を回避する、さらに従来、全国の主要な血友病診療施設を中心に行われてきた調査を、今年度より凝固因子製剤を製造または販売している製薬会社の協力を得て血液凝固因子製剤を使用した全ての医療施設を把握し、全国の関係施設・担当医師の協力を得ることにより調査の欠落を万全を期して防ぐこととした。

調査票の送付は、(1)旧研究班の班員・班友、ならびに(2)凝固因子製剤を製造または販売している製薬会社の協力を得て把握した凝固因子製剤納入先医療機関とした。1446 医療施設に 1924 通の調査用紙を郵送し、平成 11 年 5 月 31 日時点での情報提供の協力を要請した。調査対象は、現在通院中あるいは入院中の凝固因子製剤による HIV 感染例（2 次感染、第 4 ルートを含む）、凝固因子製剤による HIV 感染例の死亡例（2 次感染、第 4 ルートを含む）、および血友病および類縁疾患の HIV 非感染例である。凝固因子製剤による HIV 感染者については、血中 HIV-RNA 量、CD-4 陽性リンパ球数、日和見感染、抗 HIV 薬の投与状況などの医学的な解析、さらに救済事業の普及状況の把握を、また、HIV に感染していない血友病および類縁疾患の患者に対しては、肝炎の有無やその病期などについて解析した。

(3) Long term non progressor の追跡調査

小委員会として三間屋純一（静岡県立こども病院）、花房秀次（荻窪病院）、山元泰之（東京医科大学病院）、瀧正志（聖マリアンナ医科大学）、立浪 忍（聖マリアンナ医科大学）、藤村吉博（奈良県立医科大学）、加藤真吾（慶応義塾大学）、吉田孝人（昭和大学医学部）、照沼裕（山梨医科大学）の参加を得て検討した。1995 年に行われた調査では 152 症例が血友病患者の LTNP として報告されていたが、今回は前回報告のあった 52 施設 135 例に調査票を配布した。

(4) 血液製剤による肝炎などの影響の検討

小委員会として白幡聡（産業医科大学）、松井陽（筑波大学臨床医学系）、川田和秀（東京医科大学病院）、高山成伸（聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院）、北野喜良（信州大学医学部）、福田吉秀（名古屋大学医学部）、福井博（奈良県立医科大学）、梶原康巨（産業医科大学）の参加を得て検討した。C 型慢性肝炎など血友病患者に一般的に合併している感染症との病態や治療における関連の調査として、G 型肝炎ウイルスおよび TT ウイルスの感染状況の調査を実施した。

(5) プロテアーゼインヒターによる出血傾向の研究

小委員会として、吉岡章（奈良県立医科大学）、石川 正明（東北大学医学部）、香川和彦（東京医科大学）、木下忠俊（帝京大学医学部）、朝倉英策（金沢大学医学部）、日笠聡（兵庫医科大学）、木下清二（東大阪市立中央病院）、三間屋純一（静岡県立こども病院）、高松純樹（名古屋大学医学部）、花房秀次（荻窪病院）の参加を得て検討した。プロテアーゼインヒターによる HIV 治療に際して、血友病患者にのみ見られる出血傾向の増悪の機序について検討し、全国の主要病院にこれらの患者の血液製剤使用量の調査を依頼し解析した。

(6) 包括医療（総合診療）の研究

小委員会として白幡聡（産業医科大学）、鈴木祐見子（東京医科大学病院）、仁神享子（荻窪病院）、吉川喜美枝（聖マリアンナ医科大学病院）、黒木久美子（静岡県立こども病院）、岩永幸子（兵庫医科大学）、小野織江（産業医科大学・北部九州血友病センター）の参加を得て検討した。血友病患者に必要な包括医療（総合診療）の中で、HIV 感染症に対するいかなる治療や観察を実施することが重要であるかを検討するために、主要施設のナースコーディネーターあるいは同等の担当者に研究協力を依頼し現状把握のための調査を行った。

(7) 日和見感染症・死因調査

小委員会として上田良弘（関西医科大学）、岡慎一（国立国際医療センター）、味澤篤（都立駒込病院）、高松純樹（名古屋大学）、福武勝幸（東京医科大学）が参加し、全国調査により回収された調査結果を解析し、日和見感染症・死因の動向について検討した。

(8) 多剤併用療法の研究

小委員会として高田昇（広島大学）、山元泰之（東京医科大学）、白阪琢磨（国立大阪病院）の参加を得て、全国調査における多剤併用療法の動向を検討するとともに多剤併用療法を適切に実施して行くための方策を検討した。

(9) 検査法の検討

HIV-1 RNA の定量検査におけるサブタイプ特異性の影響を検討した。アドインプライマー法と従来法を用いて血友病患者とその他の感染者について定量値を比較検討した。また、HIV-1 RNA の超高感度測定法を用いて LTNP のウイルス量と治療中のウイルス量の変化を検討した。

(10) 健康調査と和解手続きに関する調査

感染者の生活の質の向上に関与する因子として、血液製剤による HIV 感染者への救済制度およびエイズ発症予防に資するための血液製剤による HIV 感染者の調査研究事業ならびに HIV 被害救済訴訟の和解手続きの実施状況を調査し、普及の促進の一助とした。

（倫理面への配慮）

調査の実施に当たっては、プライバシーの保護に細心の注意を払い、調査票の作成には研究協力者だけでなく患者団体関係者の意見も求めて様々な要望を満たすよう努力した。データベースの利用についても規定を設け、主任研究者の管理の基で、本研究の目的に即した利用のみに限定して運用した。調査票の集配は全て書留郵便で行い、追跡調査や追加検査の依頼に際しては、インフォームドコンセントにより十分な理解を得て

行った。

C. 研究結果

(1) 血液凝固異常症全国調査

1999年5月31日現在、日本全国に生存する血液凝固異常症として登録された症例の総数は5221例（血友病A 3588例・血友病B 763例・フォンヴィレブランド病（vWD）619例・類縁疾患247例・その他4例）で、前年より303例増加した。血液凝固因子製剤によりHIVに感染した患者の総数は、血液凝固異常症の生存例913例に死亡例510例を加えた1423例（血友病A1084例・血友病B320例・フォンヴィレブランド病7例・類縁疾患12例）にその他の疾患、いわゆる第4ルート（第4ルートの感染例）の7例（生存4例、死亡3例）を加えて1430例となった。血液凝固因子製剤によりHIV-1に感染し、1999年5月31日までに死亡した症例は513例（血友病A387例・血友病B115例・フォンヴィレブランド病1例・類縁疾患7例・その他3例）が集計された。1999年5月31日現在、日本全国に生存する血液凝固異常症のうち、HIV-1非感染例は4304例（血友病A2891例・血友病B558例・フォンヴィレブランド病618例・類縁疾患250例）であった。今後とも、年に1回の調査を続け、より正確な数を把握するとともに血中HIV-RNA量、CD4陽性リンパ球数、日和見感染、抗HIV薬の投与状況などの医学的な解析、さらに救済事業の普及状況の把握を、また、HIVに感染していない血友病および類縁疾患の患者に対しては、肝炎の有無やその病期、インヒビターの状況などについて解析し、包括的医療を実施することがHIV感染者に重要であると考えられた。

(2) 長期未発症者（LTNP）の研究

末梢血単球のサイトカイン産生能はLTNPではIFN- γ とIL-2の産生が亢進、進行例ではIL-4の産生が亢進していた。HLAハプロタイプの検索ではLTNPとHLA-B座との関係が推測された。PND MN抗体を用いてLTNPの41例を分類し、大きくGroup1B 16例（39%）とGroup4 19例（46%）に分かれCD8細胞数とHIV-RNA量は1Bは4に比べて有意に低値を示した。CCR-5遺伝子では687がTである例が84.6%（対照24.5%）と高率であった。

(3) 凝固因子製剤による肝炎の研究

血友病患者にはHCVによる慢性肝炎の合併が多いが、重複感染症の調査として、TTVirusの感染状況の調査を実施した。199例の検査を行い、TTV-DNAが131例（66%）に検出されたが、ウイルス不活化製剤のみ投与された患者でも、23例中10例（43%）にTTV-DNAが陽性で、対照の23%に比し高率であった。HCV-RNA陰性者でTTV-DNAの陽性と陰性の間には血清ALTの有意差はなかった。

(4) プロテアーゼインヒビターによる出血傾向

プロテアーゼインヒビターによる出血傾向の増悪の機序について検討した。臨床検査成績からは出血傾向の増悪を招く因子を推定することは困難であったが、プロテアーゼインヒビター使用患者の血液製剤使用量の変化を調査したところ、服用開始以前に比べて血液製剤の使用量が明らかに増加していた。現在のところ出血傾向の増悪の原因は不

明であるが、臨床症状への注意と早期の凝固因子製剤投与による重症化の防止が重要であると考えられた。

(5) 包括医療（総合診療）の研究

血友病患者において包括医療として行われてきた医療形態の中で、血液凝固異常を伴う HIV 感染者の治療と経過観察を行う重要性を検討した。73 施設を対象に調査し、52 施設から回答を得て集計した。19 施設が専門外来をもち、その 5 施設が包括外来システムを導入していた。また、慢性疾患のケアにナースコーディネーターが必要と答えた施設が 43 施設あり、現場のニーズが非常に高いことが示された。HIV 感染症を伴う血液凝固異常症の治療形態として、ナースコーディネーターを中心とした各種専門家の協力関係を構築した包括医療体制は多数の診療科に渡る複雑な合併症を有する血液凝固異常症の患者にとって必要とされ、効率的で効果的な医療を提供する上でも有用であると考えられた。

(6) 日和見感染症・死因調査

死因の回答欄（多重選択可）の集計結果、提出された調査用紙の累積結果では、カリニ肺炎、ついでサイトメガロウイルス感染症、カンジダ症、HIV 脳症の順であった。肝疾患が死因と報告された症例は 83 症例（19.9%）であった。報告された死亡年月日の分布では、平成 3 年 1 月 1 日以後の死亡年月日が 50%以上であった。その後、年ごとの死亡数は次第に増加傾向を示し、平成 6～8 年がピークであった。調査の開始後、日和見感染症による死亡は激減したが、出血や肝機能障害などによる死亡数は変化せず、HIV 感染者の主要な死亡原因が血友病の合併症へと移行しており、HIV 感染と治療の合併症への悪影響が懸念された。

(7) 多剤併用療法の研究

1997 年と 1998 年の両年の成績がある 737 症例では、1998 年の治療として 3 剤併用が 301 例と最も多く、d4T+3TC+NFV が 69 例、AZT+3TC+IDV が 61 例であった。1998 年には単剤、2 剤投与が減り 3 剤 4 剤併用増加した。1 年間の変化から HIV-RNA が 400c/ml 未満の症例は未治療、1 剤治療群で減少し、3 剤 4 剤治療群で増加しており、長期間の治療歴のある患者が多い血液凝固因子異常症の症例においても、3 剤併用などの強力な治療が必要であると考えられた。

(8) 検査法の検討

超高感度 HIV-RNA 測定法とアドインプライマー法を検討した。LTNP の中に無治療で HIV-RNA 50c/ml 未満の症例が存在することを確認した。400c/ml 未満の例で単剤、2 剤治療下では 3 剤治療群より 50c/ml 未満の例の割合が少なく、治療の強化が必要と考えられた。非血友病症例ではサブタイプ E によると考えられるアドインプライマー法と従来法の乖離症例が約 3 割存在することが分かったが、血友病症例ではアドイン法と原法の乖離は無かった。

(9) 健康調査と和解手続きに関する調査

調査対象施設 1386 施設中、1154 施設（83%）から解答が得られた。AIDS 発症生存例、未発症例、死亡例において健康管理事業への参加していたのが、それぞれ 83、

75、40%であり、参加無しが、5、5、20%、不明が13、20、40%であった。和解手続きについては実施していたのが、83、76、53%であり、実施していなかったのが、3、5、11%、不明は、14、20、36%であった。

D. 考察

この研究は初年度は平成9年6月に主任研究者と分担研究者により基本研究計画を立案し、応募したもので、同年8月26日付けにて研究費の決定通知を受け、直ちに詳細な計画を作成して研究を開始した。厚生省の要望を受けて、従来から組織されてきた全国部会を改変する形で基本的に継続した。

血液製剤によるHIV感染者の調査は、正確性の向上を目的としたが、ほぼ完全に目的を達成し、毎年多少の修正は要するが、安定した報告数が得られるようになった。今後は同等のレベルでの継続が重要な課題である。肝炎についてもTTV、HGVの関与についての研究は目標を達成し、血友病患者の感染率は高いものの具体的に新たな障害を招いていることを示す成績は無く、肝機能障害の主体はC型肝炎ウイルス感染によると考えられた。しかし、血友病患者のためのC型慢性肝炎の治療の開発については今後の課題として残した。LTNP、PIによる出血傾向は検討途中であり引き続き重要な研究課題である。その他の課題は実践的な臨床課題であり、治療法の進歩と共に進行する臨床現場に不可欠な重要項目である。

血液凝固異常症のHIV感染症の全数調査は国際的に非常に貴重な学術情報と評価されており、血液製剤によるHIV感染者の医療と生活の質の改善のために意義ある情報であるとともに、今後の医療の安全対策の確立のためにも重要な資料となる。引き続き調査を継続し、HIV感染を含む血友病を中心とした血液凝固異常症の包括的診療の確立が重要であり、調査によつて形成されたネットワークを生かした研究と効果的な治療法の普及が重要であると考えられた。抗HIV療法だけでなく合併症としての肝炎やインヒビターなどについて効果的な治療の検討は今後の重要な課題である。

E. 結論

この研究は血液凝固因子製剤によるHIV感染者に関する臨床研究として、HIV感染者の治療の向上と生活の質の向上に寄与し、その結果として医学の発展に貢献することを目的として実施した。調査研究のための血液凝固異常症を診療する医師のネットワークを確立した。本研究においては保険未収載の検査法で臨床上重要な検査を実施し、診療の高度化と経済的負担の軽減を図るなど政策的側面も考慮しながら計画を実施した。血液凝固異常症と血液製剤によるHIV感染の疫学的調査と病態の調査研究により、血液凝固異常症に特有な合併症に関する知見を含んだ国際的にも重要な知見を得ることができた。また、総合的な病態の毎年の把握は疾患の性質を知るのみでなく、合併症の管理、治療の方向性の策定や地域格差の掌握と是正の推進のためにも重要と考えられた。特に血液凝固因子製剤によりHIVに感染した血友病患者を中心とした患者動態と臨床病態を把握することは、HIV感染者の治療の向上と生活の質の向上に寄与すること大であり、継続的な研究が必要である。

最後に本研究で判明した健康調査と和解手続きに関する調査結果から、健康管理事業に参加していない例が生存例でも5%存在し、和解手続きでは死亡例に非実施の割合が高かった。これにはプライバシーの保護への不安がその背景にある可能性もあり、さらなる情報提供の必要性が示唆された。

F. 研究発表

1.論文発表

1. 小野織江、黒木久美子、鈴木祐見子、仁神享子、吉川喜美枝、岩永幸子、白幡聡、瀧正志、福武勝幸；わが国における血友病ナースコーディネーターの現状と問題点、看護研究 32、161-167、1999.
2. S.Tatsunami, R.Kuwabara, H.Matsui, K.Yamada, K.Fukutake, J.Mimaya and M.Sato; Clustering of HIV-1 infected hemophiliacs by time-series data of CD4+ and CD8+ cell numbers and comparison of blood viral load in each cluster. Medical Science Research,27, 295-298, 1999.
3. S.Tatsunami, J.Mimaya, K.Fukutake, M.Taki, A. Shirahata, Y.Fujimura, J.Takamatsu, R.Kuwabar, R.Asahara and K.Yamada; Cumulative Fraction of Patients with AIDS among Japanese Hemophiliacs Infected with HIV-1 . 日本エイズ学会誌、1、9-14、1999.
4. T.Miura, S.Takayama, M.Taki,K.Shimotohno; Prevalence of persistence of a novel DNA TT virus (TTV) infection in Japanese hemophiliacs. Brit. J haematol.104,626-629,1999.
5. 福武勝幸、上田良弘、立浪忍 他；血液凝固因子製剤によるヒト免疫不全ウイルス感染者の死亡数年次推移と死因の解析（1983-1997）、臨床血液、40、550-555、1999.
6. 西田恭治、守谷研二、永泉圭子、稲葉浩、天野景裕、福江英尚、山元泰之、新井盛夫、福武勝幸；高感度 Human Immunodeficiency Virus Type-1 RNA の定点調査結果、臨床病理、48、282-283、2000.
7. K.Fukutake; Current Status of Hemophilia Patients and Recombinant Coagulation Factor Concentrates in Japan. Seminars in Thrombosis and Hemostasis,26,29-32,2000.
8. 西田恭治、守谷研二、北野喜良、間宮繁夫、永泉圭子、稲葉浩、天野景裕、福江英尚、山元泰之、新井盛夫、福武勝幸、高感度 Human Immunodeficiency Virus Type-1 RNA 定量における現行法（アンプリコアHIV-1モニターVer.1.0）とアインプライマー法の解離に関する検討、日本エイズ学会誌、2、85-88、2000.
9. 三間屋純一、立浪忍、瀧正志、山元泰之、花房秀次、藤村吉博、照沼裕、加藤真吾、吉田孝人；本邦におけるHIV感染長期未発症者の実態、日本エイズ学会誌、2、89-95、2000
- 10.白幡聡、福武勝幸、瀧正志、立浪忍、三間屋純一、上田良弘、吉岡章、高田昇；血液凝固因子製剤による HIV 感染者の健康調査、和解手続きに関する全国調査成績、日本エイズ学会誌、2、96-101、2000.

2.学会発表

1. K.Fukutake, M.Taki, S.Tatsunami, A.Shirahata; Results from the National Surveillance for Hemophilia patients in Japan. XIth Congress of the International Society on Thrombosis and Hemostasis. 1999.8.
2. 立浪忍、福武勝幸、瀧正志 他；血液凝固因子製剤による HIV-1 感染血友病患者における累積死亡率の解析、第 41 回日本臨床血液学会、1999.10.
3. 西田恭治、山元泰之、福武勝幸；高感度 HIVRNA 定量の定点調査結果、第 13 回日本エイズ学会、1999.12.
4. 照沼裕、楊栄閣、Handema Ray 他；HIV-1 感染長期未発症者での CCR-5 と SDF-1 の遺伝子多型およびケモカインレセプター表出細胞の割合の検討、第 13 回日本エイズ学会、1999.12.

Ⅲ. 研究組織

厚生省HIV感染者発症予防・治療に関する研究 (通称；発症予防・治療班)				
主任研究者(班長)	福武 勝幸	東京医科大学	臨床病理科	
分担研究者	白幡 聡	産業医科大学	小児科	
	瀧 正志	聖マリアンナ医科大学	小児科	
顧問	藤巻 道男	東洋公衆衛生学院	学院長	
	山田 兼雄	聖マリアンナ医科大学	難病治療研究センター	
	神谷 忠	愛知県赤十字血液センター	副センター長	
ブロック代表	北海道	宮崎 保	札幌通信病院	病院長
	東北	三浦 亮	秋田大学医学部	第三内科
	関東甲信越	福武 勝幸	東京医科大学	臨床病理科
	北 陸	松田 保	金沢大学医学部	第三内科
	中 部	高松 純樹	名古屋大学医学部付属病院	輸血部
	近 畿	垣下 榮三	兵庫医科大学	第二内科
	中 国	上田 一博	広島大学医学部	小児科
	四 国	内田 立身	高松赤十字病院	内科
	九 州	白幡 聡	産業医科大学	小児科
都道府県代表				
北海道	北海道	宮崎 保	札幌通信病院	病院長
東北	青森県	高見 秀樹	弘前大学医学部	第一内科
	岩手県	高野 長邦	岩手医科大学医学部	小児科
	宮城県	石川 正明	東北大学医学部	第三内科
	秋田県	間宮 繁夫	秋田大学医学部	第三内科
	山形県	加藤 文夫	山形大学医学部	第三内科
	福島県	松田 信	(財)太田西ノ内病院	血液疾患センター
関東甲信越	茨城県	福江 英尚	東京医科大学霞ヶ浦病院	中央検査部
	栃木県	三浦 琢磨	芳賀赤十字病院	小児科
	群馬県	田村 遵一	群馬大学医学部	第三内科
	埼玉県	山本 圭子	埼玉県立小児医療センター	副総長
	千葉県	佐藤 武幸	千葉大学医学部	小児科
	東京都	福武 勝幸	東京医科大学	臨床病理科
	神奈川県	瀧 正志	聖マリアンナ医科大学	小児科
	新潟県	高橋 芳右	潟東けやき病院	病院長
	山梨県	千葉 直彦	山梨県立中央病院	血液内科
	長野県	北野 喜良	信州大学医学部	第二内科

北陸	富山県	桜川 信男	富山医科薬科大学	検査部
	石川県	松田 保	金沢大学医学部	第三内科
	福井県	河崎 則之	国立療養所福井病院	病院長
中部	岐阜県	森脇 久隆	岐阜大学医学部付属病院	第一内科
	静岡県	三間屋純一	静岡県立こども病院	血液腫瘍科
	三重県	出口 克巳	三重大学医学部	看護学科
	愛知県	高松 純樹	名古屋大学医学部付属病院	輸血部
近畿	滋賀県	藤山 佳秀	滋賀医科大学	第二内科
	京都府	上田 良弘	関西医科大学洛西ニュー病院	内科
	大阪府	白阪 琢磨	国立大阪病院	総合内科 臨床研究部ウイルス室
	兵庫県	垣下 榮三	兵庫医科大学	第二内科
	奈良県	吉岡 章	奈良県立医科大学	小児科
	和歌山県	小池 通夫	和歌山医大附属病院	小児科
中国	鳥取県	白木 和夫	鳥取大学医学部	小児科
	島根県	石倉 浩人	島根医科大学医学部付属病院	輸血部
	岡山県	国富 泰二	岡山赤十字病院	小児科
	広島県	上田 一博	広島大学医学部	小児科
	山口県	東野 洋一	山口労災病院	血液内科
四国	徳島県	磯部 淳一	徳島大学医療技術短期大学	教授
	香川県	内田 立身	高松赤十字病院	内科
	愛媛県	藤田 繁	愛媛大学医学部	第一内科
	高知県	武内 世生	高知医科大学	第三内科
九州	福岡県	白幡 聡	産業医科大学	小児科
	佐賀県	宮崎 澄雄	佐賀医科大学	小児科
	長崎県	上平 憲	長崎大学医学部	臨床検査学
	熊本県	松下 修三	熊本大学医学部	第二内科 エイズ学研究センター
	大分県	高田三千尋	大分記念病院	病院長
	宮崎県	菊池 郁夫	宮崎県立宮崎病院	内科
	鹿児島県	丸山 芳一	鹿児島大学医学部	第3内科
	沖縄県	荒木 弘一	琉球大学医学部	臨床生理学

小委員会			
全国調査	福武 勝幸	東京医科大学	臨床病理科
	瀧 正志	聖マリアンナ医科大学	小児科
	白幡 聡	産業医科大学	小児科
	立浪 忍	聖マリアンナ医科大学	付属研究施設
	三間屋純一	静岡県立こども病院	血液腫瘍科
	高松 純樹	名古屋大学医学部付属病院	輸血部
	上田 良弘	関西医科大学洛西ニュー病院	内科
	吉岡 章	奈良県立医科大学	小児科
	高田 昇	広島大学医学部附属病院	輸血部
長期末発症患者	三間屋純一	静岡県立こども病院	血液腫瘍科
	花房 秀次	菟窪病院	小児科
	山元 泰之	東京医科大学病院	臨床病理科
	瀧 正志	聖マリアンナ医科大学	小児科
	立浪 忍	聖マリアンナ医科大学	付属研究施設
	藤村 吉博	奈良県立医科大学	輸血部
	加藤 真吾	慶応義塾大学	微生物学
	吉田 孝人	昭和大学医学部	細菌学
	照沼 裕	山梨医科大学	微生物学
凝固因子製剤による肝炎	白幡 聡	産業医科大学	小児科
	松井 陽	筑波大学臨床医学系	小児科
	川田 和秀	東京医科大学病院	臨床病理科
	高山 成伸	聖マリアンナ医科大学 横浜市西部病院	特殊検査 共同利用研究施設
	北野 喜良	信州大学医学部	第二内科
	福田 吉秀	名古屋大学医学部付属病院	第二内科
	福井 博	奈良県立医科大学	第三内科
	梶原 康巨	産業医科大学	小児科
	プロテアーゼインヒターによる出血傾向	吉岡 章	奈良県立医科大学
石川 正明		東北大学医学部	第三内科
香川 和彦		東京医科大学病院	臨床病理科
木下 忠俊		帝京大学医学部	第一内科
朝倉 英策		金沢大学医学部	第三内科
日笠 聡		兵庫医科大学	第二内科
木下 清二		東大阪市立中央病院	小児科

包括医療	白幡 聡	産業医科大学	小児科
	鈴木祐見子	東京医科大学病院 16階西 病棟	看護部
	仁神 享子	荻窪病院 小児科	看護部
	吉川喜美枝	聖マリアンナ医科大学病院 小児科	看護部
	黒木久美子	静岡県立こども病院	看護部
	岩永 幸子	兵庫医科大学	看護部
	小野 織江	産業医科大学	北部九州 血友病センター
日和見感染症・死因調査	上田 良弘	関西医科大学洛西ニュータウン病 院	内 科
	岡 慎一	国立国際医療センター	エイズ治療・研究開 発センター
	味澤 篤	都立駒込病院	感染症科
	高松 純樹	名古屋大学医学部附属病院	輸血部
	福武 勝幸	東京医科大学	臨床病理科
多剤併用療法	高田 昇	広島大学医学部附属病院	輸血部
	山元 泰之	東京医科大学病院	臨床病理科
	白阪 琢磨	国立大阪病院	総合内科 臨床研究部ウイル ス室
検査法の検討	西田 恭治	東京医科大学	臨床病理科
	福武 勝幸	東京医科大学	臨床病理科
研究班間連携	岡 慎一	国立国際医療センター	エイズ治療・研究開 発センター
	木村 哲	東京大学医学部	第一内科 感染制御学教室
	山田 兼雄	聖マリアンナ医科大学	難病治療研究セン ター
	白阪 琢磨	国立大阪病院	総合内科 臨床研究部ウイル ス室
	福武 勝幸	東京医科大学	臨床病理科