

障害年金や恒久対策である健康管理費用、発症管理手当に生計を依存しているのが現状である。また、40%以上の者は裁判の和解金をすでに使い果たしている。親からの経済的支援を得ている者もいるが、親の高齢化や将来的な独居により、自分以外からの支援は得られなくなり、未就労者にとっては厳しい状況が予想され、経済的自立困難が見込まれる。

○日常生活全般

前述の通り、血友病由来の関節障害により日常生活に支障が生じ、衣服の着脱、洗顔、洗髪等に困難を訴える者が少なくない。また、身障者手帳の取得状況をみると、特に1、2級の重度障害者が多数を占めており、生活状況の困難さを示唆している。

○将来の展望

施設入所を希望する者がいたが、いくつもの疾患、特にHIVという差別偏見が強い疾患を抱えていることで、受け入れてくれるかについての不安が強い。一方で自宅での療養を希望する者もいるが、両親の高齢化や未婚により将来的な支援は得られにくい。逆に患者が年老いた親を介護するケースもみられ、家族間の支えも限界にきていることが推察される。

10. 結論

全国各地に分散している対象患者の中から約10%程度に相当する58名の聞き取り調査を行った。その結果、詳細な検討が更に必要であるが、今後の健康状態や生活常用等を向上させるための実態の一部を把握し、長期療養の課題克服についての重要な知見を得ることができた。たとえば、生命の危機につながるHIV、C型肝炎への対応や、移動困難な者や地方在住者に対する医療機関へのアクセス確保、親の高齢化や独居となった場合の支援の必要性などである。

今後は聞き取った結果を分析する一方で、聞き取り調査を継続し、さらなる実態把握に努め、救済医療実践における個別対象患者への支援モデルの構築検討を進めていく予定である。

資料3-2

若手研究者育成活用事業（エイズ対策研究推進事業）研究実績報告書

1. リサーチ・レジデント氏名 東郷 道太
2. リサーチ・レジデント期間 平成22年6月1日～平成23年3月31日
3. 申請者（研究代表者）及び受入研究者

所 属：長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
職 名：教授
氏 名：山下 俊一

4. 受入機関

名 称：長崎大学
所 在 地：長崎市文教町1-14

5. 研究課題

HIV・HCV重複感染血友病患者の長期療養に関する患者参加型研究

6. 研究活動の概要

22年6月1日より上記4の研究指導者の下においてHIV、HCV重感染血友病患者に関する研究課題に関する研究を開始した。

着手後、はばたき福祉事業団、長崎大学、広島大学とで作成した、「生活実態と新たな問題に関する調査」「面接調査票」を用い、患者へのアンケート送付だけではなく全国各地で聞き取り調査を行い直接患者との面談も行い、実態調査を行った。

7. 研究背景と目的

従来の医療行為は、原則病院あるいは診療所など固定された医療機関において医療関係者主導でなされる特殊な環境下であり、自宅や日常生活の中で介入その他長期療養指導は、客観的エビデンスの欠如ならびに種々の制約の為に極めて困難であった。そこでアンケート調査のみならず、聞き取り調査時に理解と賛同を得た対象者に24時間生活モニタリングを施行し、生活背景や不安その他客観的事実の収集を目的にモニタリング調査を開始した。

8. 方法

全国患者実態調査の中で、アンケートや通常会話では中々現れにくい生活実態の部分を調査する、との事から独自に開発されたバイオセンサーBio Information Tracer Memory Type を用い、患者の行動モニタリングを行った。バイオセンサーを用いたモニタリングとは超小型で4cm四方のセンサを体に装着し、超軽量で12gと体に装着しても負荷の無いセンサを、24時間装着してもらい体の状態を把握する装置であり、データとして、「心電図」「体表温度」「体の動き」を測定する。データから装着者の心拍数、心理状態（自立神経活動、交感神経・副交感神経の指標の算出）、体表の温度変化、睡眠・覚醒判定、体の姿勢、運動強度、消費カロリー等を算出し、複合的に体の状態を把握し解析する事が可能なツールである。

自立神経の活動は胸部に取り付けた心電図のR-R間隔の揺らぎ変化が交感神経と副交感神経機能とよく関連している事を利用した方法で、すでに心拍変動連続測定解析法として確立されている方法である。その原理は心電図のR-R間隔は一見等間隔に見えるが、少しずつ延長と短縮を波のように繰り返している、これを周波数で表現し、交感神経・副交感神経の指標の算出を行っている。

さらには、覚醒時の消費カロリーの算出、運動時の運動強度の推定、覚醒時と睡眠時の交感神経・副交感神経の指標の算出（覚醒時と睡眠時の緊張度合いの比較）が可能となりより細かな体の状態を把握する事が出来る。

モニタリング調査を行う場合には、基礎データの取得が必要になる。基礎データとは患者に7日間程度、連続で測定してもらう必要がある、そのデータから個人のパターンを把握しデータの解析を行う。今までの実験から装着後3日以上経たないとセンサに慣れない為、中々日常生活が上手く出て来ない事が判っている。初年度は希望する対象患者への一日装着試験を行うことにより、簡便な日常生活背景の掌握に努めた。

9. 結果

聞き取り調査は9月12日の横浜を皮切りに、10月16日17日の沖縄、10月24日の広島、11月4日の仙台、11月6日の宮崎、11月14日の大阪、11月17日の札幌、11月19日の名古屋、11月20日の岐阜、12月4日の大分、12月15日の仙台と11箇所直接患者にセンサのご説明と装着のお願いをした。総勢で38名にセンサのご説明を行い説明後、装着にご協力戴ける方に24時間センサを装着していただきデータの取得を行った。最終的に26名の方に装着していただき、サンプル数としては27のデータを取得する事が出来た。詳細は外注による解析結果を基本データとして、現状掌握に務めた。その結果、不眠傾向や体動異常、さらに自律神経の不安定性などが示唆され、生活パターンの認識への手がかりが得られた。個々人の基本情報としてモニタリング情報を活用することで、現状掌握のみならず今後の介入の一ツールとなり得ることが証明された。

10. 考察

初年度の目的としては、本格的な患者背景実態調査を行う前に、被験者に充分センサの事を周知してもらう事から始めた。実験の協力と理解を深めてもらう事を目的として掲げ、説明を行い、装着をお願いした。今回の装着に付いては、説明の後100%参加型の形式を取っている。初年度の成果として6割以上の方にセンサを装着していただけた。さらに次年度からの調査を進めるにあたり、データの取得後に簡単な解析データを個々に送付しよりセンサ装着への理解を深めて貰う事に尽くした。

次年度は、初年度に御協力いただいた方々に連絡を取り、長期に3日～1週間程度の装着が可能な方を募り、連続した測定を行いたいと考えている。同時に、複数回装着することで経過を追うことも出来、よりきめ細かなフォローが可能になると期待される。それにより詳しいデータの解析を行う予定である。初年度の調査ではバイオセンサーは「心電」「温度」「体の動き」を測定するセンサを用いたが、次年度からの調査では長期間測定が可能な「温度」「体の動き」のみを測定するセンサの使用も視野に入れて検討している。その目的は該当のセンサは心電の測定がない分、センサが小型になり体の複数の部分に装着が可能となり、体温調節機構の微妙な差異から新たな自律神経評価や脳機能評価への応用が可能となるばかりか、運動制限がある血友病患者の長期療養課題の抽出にも生かされると期待される。すなわち、体幹部のみならず四肢、または複数の部分の装着を検討し、患者参加型方式により短期間で出来るだけ多くの関節可動や体動データを取得したいと考えている。

分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）

HIV・HCV 重複感染血友病患者の長期療養に関する患者参加型研究

平成 22 年度 分担研究報告書

大阪医療センターにおける HIV・HCV 重複感染凝固異常患者の現状と
HIV 陽性患者の長期療養に関する問題点。

分担研究者：白阪琢磨

(国立病院機構大阪医療センターHIV/AIDS 先端医療開発センター長)

分担協力者：笠井大介

(国立病院機構大阪医療センター感染症内科 医長)

研究要旨

今年度は国立大阪医療センターの HIV/HCV 重複感染血友病患者および長期療養患者につき診療録から調査した。前者は 33 名で、内 30 例に HAART が導入され治療状況は良好であった。半数で HCV ウイルス量が検出限界値未満であったが、残りでは検出されていた。後者は 103 例が該当し、それぞれの内訳、原因疾患、転帰、背景等に付き検討した。

A. 研究目的

近年の HIV に対する多剤併用療法 (Highly Active Anti-retroviral Therapy; HAART) の進歩により HIV に対する感染コントロールは以前と比べて格段に改善しており、今日標準的に用いられている HAART は、HIV 感染症の生命予後を改善するのみならず、服薬の容易さや副作用においても以前と比べて大きな改善を認めている。その一方で、現時点では HIV 感染症患者は一生薬の内服を継続しなければならず、HAART の長期服薬での副作用など今後克服してゆかなければならない課題は依然として多い。特に血液製剤により HIV に感染した血友病患者においては治療歴が長いことや、初期の抗 HIV 薬の使用による副作用の出現、C 型肝炎ウイルス (HCV) の重複感染、患者の高齢化、血友病による関節障害など様々な医学的・社会的な問題を抱えている。本研究では臨床医の立場から HIV-HCV 重複感染血友病および類縁疾患患者（以下凝固異常患者）の長期療養に関する問題点を検討した。

B. 研究方法

当院の診療録より現在当院で経過観察中の血友病患者を抽出し HIV・HCV 感染に関しての調査を行い、重複感染患者については HIV・HCV の治療状況を精査した。また、今後の長期療養に関する提言を行うために当院における長期入院患者における解析を行った。

(倫理面への配慮)

個人が同定されないように診療情報の取り扱いに関しては注意を払った。参照した診療録からは氏名・住所・カルテ番号等の個人情報の特定に結びつき得る情報は削除してデータを収集した。

C. 研究結果

C-1 大阪医療センターに通院中の凝固異常患者の解析

2010 年 12 月 1 日現在当院に定期的に通院している凝固異常患者は 105 名であり、主に感染症内科と小児科で診療を担当している。患者の多くは

血友病であるが、その他の類縁疾患患者の診療も行っている。このうち HIV 陽性患者は 33 名であり、全例が血液製剤による感染と考えられる。

HCV 抗体陽性患者は 71 名であり、そのうち HCV-RNA が陽性な患者は 30 名であった(表 1)。

C-2 大阪医療センターに通院中の HIV-HCV 重複感染凝固異常患者の解析

HIV 感染凝固異常患者 33 名の背景を表 2、図 1 に示した。HIV 陽性患者は全例で HCV 抗体が陽性であり、その中で 17 名が現在も HCV-RNA が陽性であった。図 2 に示すとおり、治療拒否例、未治療例、長期非進行例の 3 例を除く全例で、HAART が導入され、良好な抗ウイルス効果が得られ、CD4 値も安定して推移していた。一方で HCV に対しては自然治癒と考えられた症例が 4 名、治療によって陰性化した症例が 12 名であったが、治療で無効あるいは再燃をきたした症例が 9 例あり、未治療例、治療中症例と合わせて 17 名が現在も HCV-RNA 陽性である(表 3)。

C-3 大阪医療センターに通院歴のある HIV 陽性凝固異常患者の解析

次に当院に通院歴のある(現在は通院していない患者を含む) HIV 陽性凝固異常患者の解析を行った(表 4)。当院ではセカンドオピニオンをみの受診を含めて 75 名の HIV 陽性凝固異常患者の診療実績があるが、現在までの死亡患者は、把握出来る限りであるが、19 名であった。そのうち 11 名が肝細胞癌もしくは肝不全での死亡であり、死亡例の半数以上が肝疾患で死亡していた。死亡患者 19 名の中には B 型慢性肝炎患者は含まれていないので、肝疾患での死亡患者は全て HCV が原因で死亡したと考えられる。表 5 は当院における現在までの HIV 感染患者(凝固異常患者以外を含む)の死亡者の内訳である。現在までの累積死亡患者は(当院が把握する限りで)57 名であったが、凝固異常患者以外の患者の死因は、多くが AIDS

発症指標疾患による死亡であった。

C-4 大阪医療センターにおける長期療養患者の解析

当科の長期療養患者の実態を調査するために入院患者の転帰を検討した。対象は 1997 年以降に当科に入院した HIV 陽性患者(凝固異常患者以外も含む)である。HIV 陽性新規入院患者はここ数年、年間約 200-300 名程度で推移しており、入院目的で最も多いのは AIDS 指標疾患の精査及び加療である。現在まで当院で入院加療を行った AIDS 発症指標疾患の内訳(図 3)はニューモシスチス肺炎が全体の約半数を占め、次いでサイトメガロウイルス感染症であった。長期療養に繋がる傾向のある中枢性疾患患者(HIV 脳症・進行性多巣性白質脳症(PML)・脳原発悪性リンパ腫(PCNSL)など)は全体に占める割合は必ずしも多くないものの、一定の発生傾向が認められた。これら中枢神経疾患を有する患者は ADL の低下が著しく、治療によって生命予後は大きく改善するものの、高次神経機能の永続的障害が残ることがしばしばであり、長期の入院加療を余儀なくされることが多い。現在までの当科の入院患者の平均在院日数は 30 日、中央値は 15 日であるが、16 週間(106 日)以上の入院を要する患者が約 5% 存在する(図 4a)。これら長期入院患者の数は年々増加傾向にあり(図 4b)、2010 年では入院病床の約 10-20%を長期療養患者で占める状況である。在院日数が 100 日を超える患者の背景(表 6)について調べた。最も多いのは病状そのものが重篤であり退院が困難なための長期入院であるが、残りの約 4 割は退院後に在宅でのサポートがあれば病状から退院での通院加療で可能であるが家族の受け入れが困難であるための社会的入院や、病状から療養型病院での療養が望ましいものの受け入れ先が確保できないための長期入院であった。

D. 考察

血液製剤による HIV 感染患者においては固有の様々な問題を有している。凝固異常そのものによる関節障害やインヒビター症例といった問題に加えて、患者は全国に散在しているにも関わらず凝固異常の治療・HIV 感染の治療・整形外科的手術からリハビリまでを総合的に診療できる医療機関が限られていることも患者の治療へのアクセスを困難にしている。また患者の高齢化や就労の問題といった社会的側面も重要な問題である。今回我々の研究ではこれらの問題の中で HIV-HCV の重複感染患者に関しての調査を実施した。

表 1 にも示した通り当院通院中の HIV 陽性凝固異常患者は全員が HCV 抗体陽性であった。HIV-HCV の重複感染例は単独感染と比較して治療困難例が多く、肝硬変、肝細胞癌への進行が HCV 単独感染者よりも早いことが知られている。33 名の重複感染患者のうち 17 名が現在も HCV-RNA は陽性であり、陽性者には治療後の再燃例や無効例も含まれていた。HIV のコントロールは殆どの症例で良好であるので、今後は HCV に対する治療が患者の予後を大きく左右することとなる。HIV に関しても現時点では抗ウイルス効果は良好であり CD4 値も安定してコントロールされているが、患者の多くは 1990 年代より HAART を施行されており、個々の症例の検討では、薬剤耐性変異が蓄積している症例や、薬剤の副作用によるリポアトロフィー、糖・脂質代謝異常、腎機能障害、心血管障害など多くの問題を抱えながら治療を行っているのが現状であった。

次に我々が行った当院の長期入院患者に対する検討 (図 4、表 6) では、長期入院患者の約 4 割が社会的入院を余儀なくされた中枢神経合併症を有する HIV 感染患者であった。必ずしも医療機関への入院が必要でないにも関わらず社会的入院を余儀なくされる原因は様々であるが、患者同様

家族の高齢化により家庭への受け入れが困難であること、介護を請け負う家族自体がいないこと、家族はいても病名の告知が出来ないことなどの理由があった。また他疾患では、病状が落ち着いている患者では、在宅看護を導入しての通院や、療養型病院への転院が推進されているが、HIV 感染患者においては HIV を含めた病状が極めて安定しているにもかかわらず、HIV 感染を理由として転院先が確保できないことによる長期入院例が多い。しかし一方で、病院や介護ステーション側に受け入れる意思があっても近隣に拠点病院や HIV 診療経験のある医師が不在のため、病状悪化時のバックアップ体制の問題で受入が進まない事例や、更生医療の認定施設の問題なども見受けられた。

これらの問題を解決するのは容易ではないが、療養型病院に対して地道に受け入れの働きかけを行うことが重要と思われる。実際に 1 例目の患者を受け入れた病院はその後継続的に患者を受け入れるようになることも多い。それと同時に医療従事者の職業曝露時の予防内服薬を速やかに供給する枠組みの確立、患者の少ない地方病院においても病状の安定した患者に対して一定レベルの HIV 医療を提供する体制を構築することも重要と考える。医療の世界で役割分担が進む中、急性期型病院は長期療養のための入院に適していないため、今後、HIV 患者の長期療養を請け負う病院を増やすことは患者側にも医療側にも大きな利益になるものと思われる。

現時点では当院通院中の HIV-HCV の重複感染凝固異常患者は、定期的に検査や処置入院を繰り返している者はいるものの、長期療養を必要としている患者はいない。これは図 1 に示すとおり、当院の患者年齢が比較的若年であることも一因かと思われるが、今後患者が高齢化するにあたり長期療養の必要性は確実に増加してくるものと考え

られる。また重複感染患者の約半数が肝疾患で死亡していることより肝疾患そのものに対する治療の充実が強く望まれる。現実には表3にも示す通りインターフェロンやリバビリンによる従来の治療ではHCVが陰性化しなかった症例も多く存在する。近年のHCVに対する治療の進歩により、今後、治療失敗例に対する再治療での奏効率の改善や、また重複感染を有する凝固異常患者での肝炎進行例に対する肝移植の動きなどが期待できる。ただ、再治療での奏効率や、凝固異常患者に移植手術のリスクおよび脳死も含めたドナー確保の問題などがあり、今後の検討課題は多い。

今回の我々の調査結果は主に凝固異常症以外の入院患者での検討であり、多くは中枢神経合併症を有する長期療養患者のものであったが、これらの結果は、当研究班の目的であるHIV-HCV重複感染凝固異常患者の救済医療の今後の実践に十分な示唆を与えるものと考えられる。

E. 結論

HIVに対する治療の進歩は生命予後の大きな改善をもたらした。一方で重複感染するHCV肝炎の治療が以前にも増して重要になりつつある。重複感染凝固異常患者のHCV感染そのものに対する治療体制の構築と共に、今後の加齢も考慮に入れ、肝疾患の治療等が困難で長期療養を余儀なくされる患者への救済医療の整備は重要な課題と考える。

患者数 105名

血友病A	86名 (インヒビター陽性 3名)
血友病B	13名 (インヒビター陽性 2名)
von Willebrand病	5名
第X因子欠損症	1名
男性	98名
女性	7名
HIV陽性	33名
HIV陰性	57名
不明	16名
HCV-Ab陽性	71名 (PCR陽性 30名)
HCV-Ab陰性	25名
不明	9名

表1. 大阪医療センターに通院中の凝固異常患者

患者数 33名

血友病A	29名
血友病B	3名
X因子欠損	1名
男性	32名
女性	1名
HCV-Ab陽性	33名 (PCR陽性 17名)
HCV-Ab陰性	0名

表2. 大阪医療センターに通院中のHIV陽性凝固異常患者の内訳

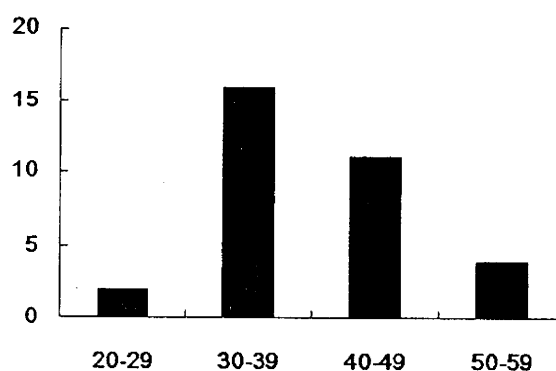
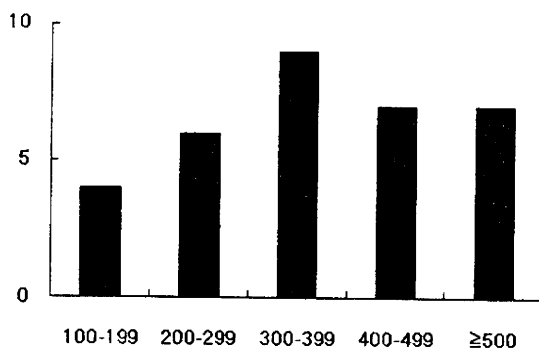
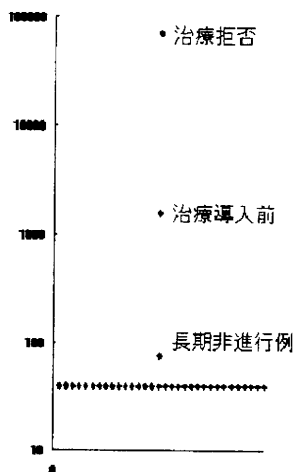


図1. 大阪医療センターに通院中のHIV陽性凝固異常患者の年齢分布



(a) CD4 値の分布

図 2. HIV 感染症に対する治療状況



(b) HIV-RNA の分布

図 2. HIV 感染症に対する治療状況

自然治癒?	4名
治療で陰性化	12名
陰性化⇒再燃	7名 (1名は再治療中)
無効	2名 (1名は再治療)
初回治療中	3名
未治療	5名

表 3. 大阪医療センターに通院中の HIV-HCV 重複感染凝常固異患者の HCV 感染症に対する治療状況

患者数 75名

通院中	33名	死因 肝疾患 11名 (HCC 5名 肝不全6名) 脳出血 4名 肺癌 1名 不明 3名
セカンドオピニオンのみで受診	12名	
転院	8名	
中断 (不明)	3名	
当院経過観察中に死亡	7名	
他院転院後に死亡	12名	

表 4. 大阪医療センターに通院歴のある HIV 陽性凝固異常患者の内訳と死因

死亡患者数 57名

指標疾患での死亡	41名
悪性腫瘍での死亡	8名
指標疾患以外での死亡	16名
肝疾患	5名 (5)
HCC以外の悪性腫瘍	4名 (1)
急性間質性肺炎	1名
急性腹症	1名
乳酸アシドーシス	1名
壊死性筋膜炎	1名
脳出血	1名 (1)
敗血症	1名
不明	1名

()内は凝固異常患者の死亡者数

表 5. 大阪医療センターで死亡した HIV 感染患者の死因の内訳 (非凝固異常患者を含む)

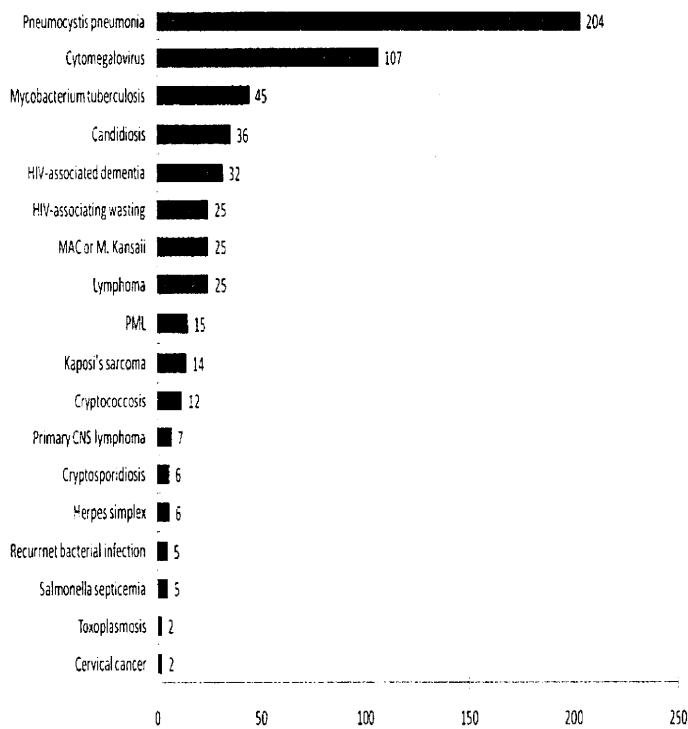
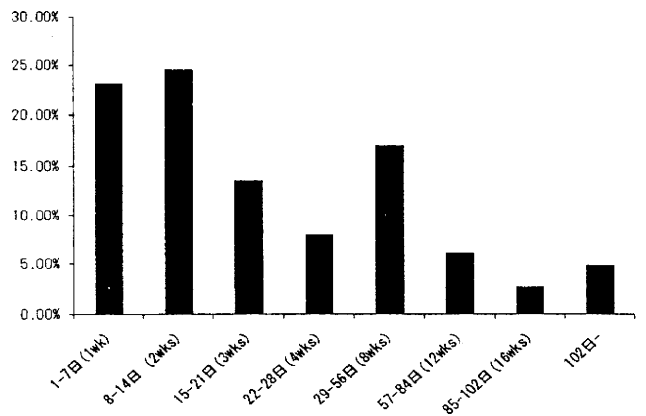
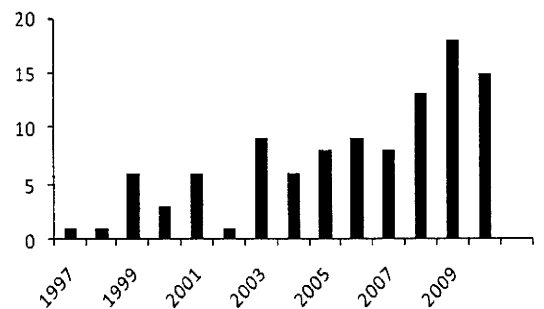


図3. 大阪医療センター入院患者の AIDS 指標疾患の内訳



(a) 入院患者の在院数の割合



(b) 在院日数が 100 日を超える患者数

図4. 大阪医療センターにおける入院患者の在院日数
院日数

患者数	103例	
内訳		
①社会的入院	28例	
②病状改善後の転院先受け入れ困難による長期入院	18例	
③病状そのものによる長期入院	57例	
④不明	4例	
①②の原因疾患		
PMIL	23例	
HIV脳症・ウイルス性脳症	5例	
脳出血	2例	
結核性髄膜炎	2例	
その他 HCV、PCNSL、認知症、術後合併症、骨折など		
転帰		
当院と他院で定期的に転院	23例	
当院入院中	3例	
在宅・介護住宅など	7例	
転院	4例	
通院	5例	
死亡	3例	(届べ人数のため重複あり)

表 6. 在院日数が 100 日を超える患者の背景

F. 健康危機情報

特になし。

G. 研究発表

欧文

1) Watanabe D, Uehira T, Yonemoto H, Bando H, Ogawa Y, Yajima K, Taniguchi T, Kasai D, Nishida Y and Shirasaka T. : Sustained high levels of interferon-gamma during HIV-1 infection: Specific trend different from other cytokines. *Viral immunology*. in press.

2) Watanabe D, Taniguchi T, Otani N, Tominari S, Nishida N, Uehira T, Shirasaka T. : Immune reconstitution to parvovirus B19 and resolution of anemia in a patient treated with highly active antiretroviral therapy: A case report. *J Infect Chemother*. in press.

3) Taniguchi T, Ogawa Y, Kasai D, Watanabe D, Yoshikawa K, Bando H, Yajima K, Tominari S, Shiiki S, Nishida Y, Uehira T and Shirasaka

T. : Three cases of fungemia in HIV-infected patients diagnosed through the use of mycobacterial blood culture bottles. *Intern Med*.49(19): 2179-2183, 2010

4) Hattori J, Shiino T, Gatanaga H, Yoshida S, Watanabe D, Minami R, Sadamasu K, Kondo M, Mori H, Ueda M, Tateyama M, Ueda A, Kato S, Ito T, Oie M, Takata N, Hayashida T, Nagashima M, Matsuda M, Ibe S, Ota Y, Sasaki S, Ishigatsubo Y, Tanabe Y, Koga I, Kojima Y, Yamamoto M, Fujita J, Yokomaku Y, Koike T, Shirasaka T, Oka S, Sugiura W. : Trends in transmitted drug-resistant HIV-1 and demographic characteristics of newly diagnosed patients: Nationwide surveillance from 2003 to 2008 in Japan. *Antiviral Res*. 2010 Oct;88(1):72-9.

和文

1) 白阪琢磨 : HIV 感染者/AIDS 患者に対する医療システムの現状と今後の課題、公衆衛生 74(11):918-922,2010 年 11 月

2) 白阪琢磨:IAS-USA ガイドライン Up-Date、HIV 感染症と AIDS の診療 1(2) : 20-24,2010 年 11 月

学会発表

海外

DAISUKE KASAI, TAKUMA SHIRASAKA, YOSHIHIKO OGAWA, HIROKI BANDO, KEISHIRO YAJIMA, TOMOHIRO TANIGUCHI, DAI WATANABE, YASU HARU NISHIDA, TOMOKO UEHIRA : ANALYSIS OF THE FATAL CASES DUE TO PNEUMOCYSTIS PNEUMONIA IN HIV-INFECTED PATIENTS, 15th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, Philippines, November 2010

国内

谷口智宏、坂東裕基、小川吉彦、矢嶋敬史郎、渡邊大、上平朝子、白阪琢磨：悪寒戦慄から血液培養採取までの時間は培養陽性割合に関連する。第53回日本感染症学会中日本地方会学術集会、京都、2010年11月

栗原健、畝井浩子、佐藤真希、高橋昌明、吉野宗宏、白阪琢磨：抗 HIV 薬の服薬に関するアンケート調査結果。第24回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2010年11月

白阪琢磨、日笠聡、岡慎一、川戸美由紀、橋本修二、吉崎和幸、福武勝幸：血液製剤による HIV 感染者の調査成績 第1報 CD4 値、HIV-RNA 量と治療の現状と推移。第24回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2010年11月

笠井大介、小川吉彦、坂東裕基、矢嶋敬史郎、谷口智宏、富成伸次郎、渡邊大、西田恭治、上平朝子、矢倉裕輝、吉野宗宏、白阪琢磨：HIV 治療薬と抗てんかん薬の相互作用に関する検討。第58回日本化学療法学会総会、長崎、2010年6月

渡邊大、米本仁史、坂東裕基、小川吉彦、矢嶋敬史郎、谷口智宏、笠井大介、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：血漿 HIV-RNA 量が測定感度未満に到達するまで長期の日数を必要とした初回抗 HIV 療法導入例の解析。第24回近畿エイズ研究会学術集会、大阪、2010年6月

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定も含む。)

1.特許取得

無し

2.実用新案登録

無し

3.その他

無し

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
HIV・HCV 重複感染血友病患者の長期療養に関する参加型研究
平成22年度 分担研究報告書

当科で経験した血友病症例の臨床経過

研究分担者：宮崎 泰司
（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科血液内科学 教授）
研究協力者：今西 大介
（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科血液内科学 助教）

研究要旨

HIV・HCV 重複感染血友病患者の QOL の向上に資する諸課題の克服が本研究の目的である。それに対して有用な情報を提供するために、当科入院歴を有する血友病症例の臨床経過について調査を行った。その結果、近年の治療法の進歩によって、本疾患の生命予後が著明に改善していることが明らかになった。今後は QOL がさらに重視されることが予想されるため、現在の問題点を明らかにし適切な対応策を講じることが重要と考えられた。

A. 研究目的

本研究の目的は HIV・HCV 重複感染血友病患者における QOL の向上に資する諸課題を克服することである。そのために詳細な患者データに基づいた個々の患者に還元できるデータベースの構築・整備・統合・運用を行う。また、健康度モニタリング・代替療法を開発し、長期療養における課題を克服する。さらに、対象患者と他の末期患者の医療現場における異同の解明による社会医学的対応策を実現する。我々は、本研究に有用な情報を提供するために、当科入院歴を有する血友病症例の臨床経過に関する調査を行った。

B. 研究方法

1979 年 12 月以降に当科入院歴を有する血友病症例について、年齢、診断、肝炎ウイルス感染、肝疾患の有無と治療内容、HIV 感染の有無と HAART 療法の内容、予後などについて調査を行った。

（倫理面への配慮）

研究の実施にあたっては臨床研究に関する倫理指針を遵守し、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除に留意した。

C. 研究結果

当科受診歴を有する血友病症例は合計 15 例で、血友病 A が 12 例、血友病 B が 3 例であった。年齢は 34 歳～59 歳（中央値は 45 歳）で、凝固因子製剤は複数回分をまとめて処方し、症状に応じて自己注射しているため、投与日時の詳細は不明であった。HIV 感染については 9 例が陽性で、8 例に HAART 療法が行なわれていた。現在、15 例中 8 例が生存しており、うち 4 例は HIV 陽性のため HAART 療法を継続中である。HIV ウィルス量はいずれも 40 コピー/ul 未満にコントロールされており HAART 療法が有効であっ

た。CD4 陽性細胞数は 323~980/ul とやや低値だったが、重篤な感染症の合併は認めなかった。1 例でリポジストロフィーの合併を認めた。肝炎ウイルスの感染については 2 例が HBV 抗原陽性、11 例が HCV 抗体陽性であった。うち 2 例は既感染であったが、3 例は肝硬変を合併し死亡した。1 例は肝硬変を認めなかったが、凝固因子に対するインヒビターが陽性化し止血管理が困難となり死亡した。インターフェロンやリバビリンを投与した 4 例中 3 例で HCVRNA が陰性化した。1 例は有害事象のため投与を継続できず、HCVRNA は陰性化しなかった。残りの 1 例は患者の同意が得られず無治療で経過観察中であり、軽度の肝障害を認めている。

D. 考察

血友病 15 症例中 7 例が死亡、8 例は生存中であった。生存例 8 例の凝固因子製剤の投与状況について詳細は不明であった。至適投与量や投与間隔を指導するために、凝固因子製剤の投与日やその効果に関する調査の実施が今後の検討課題と考えられた。死因は 3 例が出血、1 例が AIDS、3 例は不明であった。出血で死亡した 3 例中 2 例は肝硬変を合併しており、血友病よりも肝機能低下に伴う凝固因子の減少が出血の主因と考えられた。肝硬変の合併を認めた 4 例は全て死亡しており、HIV だけでなく HCV 感染に対する治療の成否も生命予後に大きく影響すると考えられた。ただし、2001 年 9 月以降は死亡例を認めておらず、近年の治療法の進歩が示唆された。

E. 結論

HIV・HCV 重複感染血友病患者の生命予後は、近年の治療法の進歩により著しく改善していることが示唆された。今後は QOL がさらに重視されることが予想される。現状を詳細に把握して問題点を明らかにし、適切な

対応策を講じることが重要と考えられた。

F. 健康危機情報

特になし。

G. 研究発表

研究分担者

宮崎泰司

- 1) Jinnai I, Sakura T, Tsuzuki M, Maeda Y, Usui N, Kato M, Okumura H, Kyo T, Ueda Y, Kishimoto Y, Yagasaki F, Tsuboi K, Horiike S, Takeuchi J, Iwanaga M, Miyazaki Y, Miyawaki S, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R.: Intensified consolidation therapy with dose-escalated doxorubicin did not improve the prognosis of adults with acute lymphoblastic leukemia: the JALSG-ALL97 study. *Int J Hematol.* 92(3):490-502. 2010
- 2) Takahashi N, Wakita H, Miura M, Scott SA, Nishii K, Masuko M, Sakai M, Maeda Y, Ishige K, Kashimura M, Fujikawa K, Fukazawa M, Katayama T, Monma F, Narita M, Urase F, Furukawa T, Miyazaki Y, Katayama N, Sawada K.: Correlation Between Imatinib Pharmacokinetics and Clinical Response in Japanese Patients With Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. *Clin Pharmacol Ther.* in press
- 3) 宮崎泰司: [IV造血系・リンパ系疾患] 1. 急性骨髄性白血病. 血液疾患最新の治療. (直江知樹、小澤敬也、中尾眞二編集、榊南江堂 (東京)、pp131-137 所収) 2010.
- 4) 宮崎泰司: [教育講演基本シリーズ S-1 急性骨髄性白血病—病態から治療まで] 急性骨髄性白血病の分子病態と診断. *臨床血液* 51(10): 1321-1327, 2010
- 5) 波多智子、宮崎泰司: [特集 造血器腫瘍の層別化の進歩と診療への応用] 骨髄異形成症候群のスコアリングシステムの現状と展望. *血液・腫瘍科* 61(4): 391-397, 2010

- 6)宮崎泰司：MDSの予後はどのように決定する？造血器腫瘍治療2版 これは困ったぞ、どうしよう！（押味和夫監修、木崎昌弘、松村 到編集、(株)中外医学社（東京）、pp102-104, 所収）2010
- 7)宮崎泰司：58歳のMDS(RAEB). 血球減少が進行してきた。さてどうしよう？造血器腫瘍治療2版 これは困ったぞ、どうしよう！（押味和夫監修、木崎昌弘、松村 到編集、(株)中外医学社（東京）、pp108-112 所収）2010.
- 8)Matsuda A, Germing U, Jinnai I, Araseki K, Kuendgen A, Strupp C, Iwanaga M, Miyazaki Y, Hata T, Bessho M, Gattermann N, Tomonaga M : Differences in the distribution of subtypes according to the WHO classification 2008 between Japanese and German patients with refractory anemia according to the FAB classification in myelodysplastic syndromes. *Leuk Res.*34(8):974-80. 2010.
- 9)Hishizawa M, Kanda J, Utsunomiya A, Taniguchi S, Eto T, Moriuchi Y, Tanosaki R, Kawano F, Miyazaki Y, Masuda M, Nagafuji K, Hara M, Takanashi M, Kai S, Atsuta Y, Suzuki R, Kawase T, Matsuo K, Nagamura-Inoue T, Kato S, Sakamaki H, Morishima Y, Okamura J, Ichinohe T, Uchiyama T.: Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells for adult T-cell leukemia: a nationwide retrospective study. *Blood.*116(8):1369-76. 2010
- 10)Ohtake S, Miyawaki S, Fujita H, Kiyoi H, Shinagawa K, Usui N, Okumura H, Miyamura K, Nakaseko C, Miyazaki Y, Fujieda A, Nagai T, Yamane T, Taniwaki M, Takahashi M, Yagasaki F, Kimura Y, Asou N, Sakamaki H, Handa H, Honda S, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R.: Randomized study of induction therapy comparing standard-dose idarubicin with high-dose daunorubicin in adult patients with previously untreated acute myeloid leukemia: JALSG AML201 Study. *Blood.* in press
- 11)宮崎泰司：[特集 白血病診療 essentials - 日常臨床に必要な最新の診断と治療< Special Article>WHO 分類における白血病の位置づけ-臨床にどう生かすか. 内科：106(2)：191-198,2010
- 12)宮崎泰司：シリーズ1・知っていますか？「骨髄異形成症候群」あなたの骨髄、血液細胞は大丈夫ですか？がんサポート 87(8)：34-37,2010
- 13)Nagai T, Takeuchi J, Dobashi N, Kanakura Y, Taniguchi S, Ezaki K, Nakaseko C, Hiraoka A, Okada M, Miyazaki Y, Motoji T, Higashihara M, Tsukamoto N, Kiyoi H, Nakao S, Shinagawa K, Ohno R, Naoe T, Ohnishi K, Usui N. : Imatinib for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: results of a prospective study in Japan. *Int J Hematol.* 92(1)：111-117,2010
- 14)宮崎泰司：[第71回日本血液学会学術集会 シンポジウム1 標準リスク急性白血病第一寛解期の治療選択-移植 vs 化学療法の臨床決断のための思考過程-]急性骨髄性白血病の場合-JALSGの経験から-。臨床血液 51(7)：471-476,2010
- 15)Yamashita Y, Yuan J, Suetake I, Suzuki H, Ishikawa Y, Choi YL, Ueno T, Soda M, Hamada T, Haruta H, Takada S, Miyazaki Y, Kiyoi H, Ito E, Naoe T, Tomonaga M, Toyota M, Tajima S, Iwama A, Mano H. : Array-based genomic resequencing of human leukemia. *Oncogene.*29(25) : 3723-31,2010
- 16)宮崎泰司：The New Drug for Low / Int-1 Risk MDS with del(5q) : del(5q)を伴う低リスクの骨髄異形成症候群に対する新規薬剤。(島崎千尋、宮崎泰司監修。ASH2009 MM&MDS p8-11) 2010.
- 17)宮崎泰司：「特集 治療関連骨髄異形成症候群 (MDS) / 白血病」6. 成人治療関連骨髄異形成症候群 (MDS) / 白血病の

- 予後因子と治療戦略. 血液フロンティア
20(6) : 875-882,2010
- 18)宮崎泰司 : (診療茶話 No.373) 血液の悪性腫瘍診断がどうなされているか. 長崎県医師会報 第773号 p40-42.2010
- 19)安東恒史、宮崎泰司 : 【特集 AML 診療の新たな展開】 AML に対する分子標的療法の現状と展望. 血液・腫瘍科(60)4 : 448-453, 2010.
- 20)宮崎泰司 : (World Report) 51st American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition. Trends in Hematological Malignancies 2(2):p100-101,2010
- 21)片岡未央、塚崎邦弘、岩永正子、于淑艶、富永信也、土屋健史、田口潤、宮崎泰司、長井一浩、松尾辰樹、山下俊一、朝長万左男 : 原爆被爆者ガン診療データバンクの構築状況. 広島医学 63(4) : 278-281,2010
- 22)Ohtake, S., Miyawaki, S., Kiyoi, H., Miyazaki, Y., Okumura, H., Matsuda, S., Nagai, T., Kishimoto, Y., Okada, M., Takahashi, M., Honada H., Takeuchi, J., Kageyama, S., Asou, N., Yagasaki, N., Maeda, Y., Ohnishi, K., Naoe, T., Ohno, R. : Randomized Trial of Response-Oriented Individualized versus Fixed Schedule Induction Chemotherapy with Idarubicin and Cytarabine in Adult Acute Myeloid Leukemia: The JALSG AML95 Study. Int J Hematol 91(2): 276-83, 2010
- 23)Sakamaki, H., Miyawaki, S., Ohtake, S., Yagasaki, F., Mitani, K., Matsuda, S., Kishimoto, Y., Miyazaki, Y., Asou, N., Takahashi, M., Ogawa, Y., Honda, S., Ohno, R. : Allogeneic Stem Cell Transplantation versus Chemotherapy as Post-remission Therapy for Intermediate or Poor Risk Adult Acute Myeloid Leukemia: Results of the JALSG AML97 Study. Int J Hematol 91(2):284-92.2010
- 今西大介
1) Nakamura Hideki, Okada Akimoto, Kawakami Atsushi, Yamasaki Satoshi, Ida Hiroaki, Motomura Masakatsu, Imanishi Daisuke, Eguchi Katsumi: Isoniazid-triggered pure red cell aplasia in systemic lupus erythematosus complicated with myasthenia gravis. Rheumatol Int. 30(12):1643-1645, 2010
- 2) Morita Y, Kanamaru A, Miyazaki Y, Imanishi D, Yagasaki F, Tanimoto M, Kuriyama K, Kobayashi T, Imoto S, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R. : Comparative analysis of remission induction therapy for high-risk MDS and AML progressed from MDS in the MDS200 study of Japan Adult Leukemia Study Group. Int J Hematol. 91(1),97-103, 2010.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定も含む。)
1. 特許取得
無し
 2. 実用新案登録
無し
 3. その他
無し

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
HIV・HCV 重複感染血友病患者の長期療養に関する参加型研究
平成22年度 分担研究報告書

HCV 関連生体肝移植後の抗ウイルス療法と IL28B 遺伝子 SNPs について

研究分担者：中尾一彦
(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科消化器病態制御学 教授)

研究要旨

HCV 関連生体肝移植症例 27 例を対象に IL28BSNP 解析を行った結果、レシピエントは MAJOR(TT)型 21 例、MINOR(TG+GG)型 6 例、ドナーは MAJOR 型 22 例、MINOR 型 5 例であった。移植後 IFN 治療を行い治療効果判定可能な 16 例のうち HCV 駆除成功(SVR)例は 6 例であったが、6 例全例ドナー、レシピエント共に MAJOR 型であり、ドナーでないレシピエントどちらかが MINOR 型の 3 例はいずれも null-responder であった。IL28BSNP は移植後 IFN 治療効果を規定する因子である。

A. 研究目的

生体肝移植は末期肝疾患の治療法として最も有効な手段である。しかし、最も症例の多い HCV 関連例において他疾患よりその予後が悪いことが知られている。そしてその原因の解析は充分なされていない。今回我々は自験例において HCV 関連例における予後因子の解析を試みた。また最近 HCV 感染に関して IL28BSNP の重大な関与が指摘されており、生体肝移植例においても同様に報告されている。当科の HCV 関連症例でも IL28BSNP の判定を 2010 年 3 月から開始したのでその結果も併せて報告する。

B. 研究方法

当院で 2010 年 12 月までに行われた生体肝移植は 137 例、成人例は 123 例であった。HCV 関連は 48 例（2 例は再移植）、肝癌合併は 53 例に認められ、2 例がミラノ基準を逸脱していた。全例を対象とし死亡と再肝移植をエンドポ

イントとして解析した。検討する因子は当院で行われている移植前のルーチン検査をすべて用いた。HCV 感染レシピエントとそのドナーは承諾を得られた症例のみ PBMC から DNA を抽出し IL28BSNP を登院においてダイレクトシーケンス法で判定した。同時に当院に 2010 年 3 月から 10 月までに受診した抗 HCV 抗体陽性例 255 例に同意を得て IL28BSNP (rs12979860 と rs8099917) をダイレクトシーケンス法で判定した。また PBMC 採取可能な症例では PBMC から RNA を抽出しリアルタイム PCR 法にてその発現量を検討した。院内で血液生化学的検査を行った。

(倫理面への配慮)

長崎大学ヒトゲノム・遺伝子解析委員会にて承認が得られ方法にて IL28BSNP 解析を行った (100506)。

その内容は下記の通りである。

試料等提供者に対する倫理的配慮事項(箇条書き)

・個人名については個人情報管理者および研究担当者のみが保管管理する

・資料取扱の際は極力 ID 等での個人識別を行うよう取り計らう。

・個人名の記載のある試料を破棄する際は個人名を判別できないよう消して破棄し、個人情報を保護する。

・試料提供者への遺伝情報の開示においては、開示により提供者の健康増進に寄与する具体的方法を提示することができる場合に開示することとする。

C. 研究結果

当院に 2010 年 3 月から 10 月までに受診した抗 HCV 抗体陽性例 255 例に同意を得て IL28BSNP (rs12979860 と rs8099917) をダイレクトシーケンス法で判定した。また PBMC 採取可能な症例では PBMC から RNA を抽出しリアルタイム PCR 法にてその発現量を検討した。院内で血液生化学的検査を行った。

rs12979860 と rs8099917 の一致率は 98% であった。IL28BmRNA 測定 129 例で、74 例に HCV-RNA が陽性であり、血清型 1 型で rs8099917 における Major 型が 36 例、Minor 型 10 例認めた。また 31 例で HCV-RNA が陰性であり(その原因は IFN 治療による排除)、血清型 1 型では Major 型が 20 例、Minor 型が 2 例であった。IL28BmRNA の発現は HCV-RNA の有無によらず Major 型と Minor 型によって差がなかった。血清 LDL 値は 186 例で測定され血清型 1 型 RNA 陽性の Major 型 72 例が Minor 型 27 例と比較し高値であった。しかし、RNA 陰性群では LDL 値に差が認められなかった。rs12979860 と rs8099917 で以上の結果に差を認めていない。PBMC 中の IL28BmRNA と血清 LDL 値の間には HCV-RNA の如何によらず相関は認めなかった。

当院でも、成人初回生体肝移植例を対象に、HCV 関連 46 例と他 73 例の生命予後を比較した場合、HCV 例において有意に生存期間が短い。この 2 群間では MELD や CP スコアは有意差はないが、年齢は有意に HCV 群が高かった。また DM 合併率、HCC 合併率も HCV 群が高い。次に HCV 関連症例において、生存に寄与する因子を検討すると、年齢、DM、HCC は関与が無く、新たに、IFN 使用、IFN による SVR、HTLV-1 感染、が有意に関係することが分かった。IL28BSNP 解析 (rs8099917) は、27 例に解析を行い、レシピエントが MAJOR(TT)型が 21 例、MINOR(TG+GG)6 例、ドナーが MAJOR 型 22 例、MINOR 型 5 例であった。IFN 治療にて効果判定可能な 16 例のうち SVR 例は 6 例あるが全例ドナー、レシピエント共に MAJOR 型であり、ドナーレシピエントどちらかが MINOR 型の 3 例はいずれも null-responder であった。IL28BSNP 別の生存率に有意差は認められていない。

D. 考察

IL28BSNP は血清型 1 型では PBMC の IL28BmRNA 発現に影響がなかったが LDL 値は HCV の感染状態で異なる可能性がある。IL28BmRNA と LDL 値は IFN 治療による変動と抗 HCV 効果との関係を比較する必要がある。また、成人初回 HCV 関連生体肝移植症例の予後は、IFN 使用歴ある例と SVR 例で優れており、HTLV-1 感染例で増悪することが分かった。IL28BSNP は肝移植後の IFN 治療効果に関与しているが、生命予後に関する影響は今後の検討が必要である

E. 結論

現時点では、慢性 C 型肝炎の IL28BSNP と LDL-C は関連があり治療効果と関連がある可能性がある。また移植例では IFN 治療が予

後に関係しており、IL28BSNP との関連を注意深く検討しなければならない。

F. 健康危機情報

特になし。

G. 研究発表

欧文

1) Akiyama M, Ichikawa T, Miyaaki H, Motoyoshi Y, Takeshita S, Ozawa E, Miura S, Shibata H, Taura N, Nakao K. Relationship between Regulatory T Cells and the Combination of Pegylated Interferon and Ribavirin for the Treatment of Chronic Hepatitis Type C. *Intervirology* 53(3):154-160, 2010

2) Akahoshi H, Taura N, Ichikawa T, Miyaaki H, Akiyama M, Miura S, Ozawa E, Takeshita S, Muraoka T, Matsuzaki T, Ohtani M, Isomoto H, Matsumoto T, Takeshima F, Nakao K. Differences in prognostic factors according to viral status in patients with hepatocellular carcinoma. *Oncology reports* 23(5):1317-1323, 2010

3) Miyaaki H, Ichikawa T, Taura N, Yamashita M, Arai H, Obata Y, Furusu A, Hayashi H, Kohno S, Nakao K. Diffuse liver metastasis of small cell lung cancer causing marked hepatomegaly and fulminant hepatic failure. *Internal medicine (Tokyo, Japan)* 49(14):1383-1386, 2010

4) Ichikawa T, Naota T, Miyaaki H, Miura S, Isomoto H, Takeshima F, Nakao K. Effect of an oral branched chain amino acid-enriched snack in cirrhotic patients with sleep disturbance. *Hepatology research* 40(10):971-978, 2010

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定も含む。)

1.特許取得

無し

2.実用新案登録

無し

3.その他

無し

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
HIV・HCV 重複感染血友病患者の長期療養に関する参加型研究
平成22年度 分担研究報告書

血液検査所見で肝線維化進展度を把握する

研究分担者：八橋 弘
(国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター 部長)
研究協力者：阿比留正剛
(国立病院機構長崎医療センター肝臓内科 医長)

研究要旨

わが国の HIV/HCV 重複感染者の多くは、血友病などの血液凝固機能障害を有していることから、肝生検で肝病変の組織進展度を把握することは困難な状況にある。血液検査所見だけで肝線維化進展度を把握することが可能か、HCV 単独感染者で肝生検所見と血液所見の対比をおこなった。血小板数 15 万、2.AST 値 40、3.APRI スコア (AST 値/血小板数) 3.9、4.AFP 値 7.0 を Cut Off 値として肝線維化所見との関連を検討した。この Cut Off 値を用いることで、F0-2 (肝線維化非進展群) の正診率は 4 因子いずれも 80%以上であったが、F3-4 (肝線維化進展群) の正診率は 4 因子いずれも 60%以下であった。

A. 研究目的

HIV 感染者では、多剤併用療法が可能となつて以来、免疫不全を原因とする死亡は減少するも、HIV/HCV 重複感染者においては、肝疾患を死亡原因とする患者数が、少なくとも相対的に増加しており、その原因と対策を早急に明らかにする必要がある。HCV 単独感染者に比較して HIV/HCV 重複感染者の特徴は、C 型慢性肝炎の進行が早い、高 HCV-RNA 量者が多い、といった点が指摘されている。わが国の HIV/HCV 重複感染者の多くは、血友病などの血液凝固機能障害を有していることから、肝生検で、肝病変の組織進展度を把握することは困難な状況にある。

本研究では、血液検査所見で肝線維化進展度を把握することが可能か、HCV 単独感染者での

肝生検所見と血液所見の対比をおこなった。

B. 研究方法

1992 年から 2003 年の期間、長崎医療センターで肝生検をおこない、肝線維化進展度 (F0-F4) を把握できた C 型慢性肝炎症例 709 例である。平均年齢 57 歳 (19 歳-79 歳)、男性 352 例、女性 357 例である。肝線維化との関連が報告されている 1.血小板数、2.AST 値、3.APRI スコア (AST 値/血小板数 : 文献 1.T.Wai ,et al. A Simple Noninvasive Index Can Predict Both Significant Fibrosis and Cirrhosis in Patients With Chronic Hepatitis C. Hepatology 38(2) 518-526.2003. 文献 2.Mi.DallaPiazza et.al. Prevalence and