b

HIV 感染血友病等患者の精神的ケアにおける課題と連携に関する研究

研究分担者
中根　秀之　長崎大学大学院医歯薬学総合研究科　医療科学専攻
リハビリテーション科学講座　精神障害リハビリテーション学分野

研究協力者
中根　允文、菅崎　弘之、宇都宮　浩、畑田　けい子、今村　芳博、
石崎　裕香、菊池　美紀、木下　裕久
長崎大学医学部精神神経科学教室　社会精神医学研究班

研究要旨

これまで、「血液凝固因子製剤による HIV 感染被害者の長期療養体制の整備に関する患者参加型研究」において、血液凝固因子製剤による HIV 感染被害者の 52%以上に何らかの精神医学的問題に加え、M.I.N.I. による精神医学診断については、21 人（23.3%）において Common Mental Disorder (CMD) の一群の診断が付与された。このため、昨年度に HIV 感染被害者における精神医学的問題の把握と対応に使用するための、WHO による Education Package をもとにした、①うつ病、②不安障害、③睡眠障害（不眠症）、④身体表現性障害、⑤アルコール関連障害に加え、⑥認知症を対象とした診断･治療パッケージ（暫定版）を作成した。本年度は、聞き取りおよび内容の修正を行い、「HIV 診療における精神障害　精神障害の診断治療のためのパッケージ」を完成させた。本パッケージは、HIV/HCV 重複感染血友病患者の治療にあたる医療専門職を対象としており、その対応力向上に役立てることができると考える。

A. 研究目的

血液凝固因子製剤による HIV 感染被害者の長期療養については、先行研究では様々な身体的合併症や急性増悪、早期の認知機能の低下、抑うつ、不安などの精神症状を呈することが指摘されている。

長期療養においては、血液凝固因子製剤による HIV 感染被害者の精神医学的問題の現状をこれまで明らかにしてきた。これらの結果から血液凝固因子製剤による HIV 感染被害者の 52%以上に何らかの精神医学的問題に加え、社会機能障害を抱えており、精神医学診断としてはうつ病などの common mental disorder (CMD) が多く見られることがわかった。血液凝固因子製剤による HIV 感染被害者の医療に関わる専門職。このため昨年度は、今後の適切な長期療養において、HIV 感染被害者の医療に関わる専門職の精神医学的問題への対応力向上を目指すため精神障害の診断・治療パッケージ「HIV 診療における精神障害　Programme Guideline（暫定版）」を作成した。本年度は、暫定版をベースに運用上の問題点等勘案し、修正を加えた「HIV 診療における精神障害　精神障害の診断治療のためのパッケージ」を完成することを目的とした。

B. 研究方法（倫理面への配慮）

HIV 感染被害者の医療に関わる専門職の精神医学的問題への対応力向上を目指すための「HIV 診療における精神障害　Programme Guideline（暫定版）」をベースに、以下の 2 点に注意して修正することとした。

① 血液凝固因子製剤による HIV 感染被害者の特異的心理状態の詳細を明らかにする。
② 実践的な治療シートの作成

このため、HIV 感染被害者に聞き取りを行い、より詳細な ① 血液凝固因子製剤による HIV 感染被害者の特異的心理状態を明らかにすることとした。

(1) 対象

・HIV感染被害者とその家族

(2) 内容：調査内容

対象者の特異的あるいは非特異的心理状態・精神医学的問題（精神医学診断、主症状、注意事項、鑑別診断と問題点）

ケアの方向性（治療方針）

対象者のこれまでの経過（生活歴）

(3) 倫理的配慮

「多施設共同での血液製剤によるHIV/HCV重複感染患者の前向き肝機能調査（研究責任者：江口晋）」への追加申請を行い、長崎大学医歯薬学（医学系）倫理委員会にて承認を得た。

C. 研究結果

(1) 血液凝固因子製剤によるHIV感染被害者の特異的心理状態の詳細

男性（50代）症例の聞き取りの結果から、以下の点が明らかとなった。

- 精神医学診断は該当しなかった
- 身体疾患（C型肝炎、HIV感染症、血友病、食道静脈瘤、人工関節術後）はそれぞれ別の医療機関にて治療中
- 社会ストレスを感じる。
  具体的には、家族への心配。加齢に関する不安（年を取って動きが悪くなる。援助してくれる人が必要。）。
- スティグマを感じる。
  周囲の理解は乏しいので、血友病以外については、誰にも言わないようにしている。
- 生きる意味や人生を考える。

これらの結果から、身体苦痛、精神苦痛に加え、社会的苦痛、スピリチュアルな苦痛を抱えていることが明らかとなった。

(2)「HIV診療における精神障害　精神障害の診断治療のためのパッケージ」の構造

①血液凝固因子製剤によるHIV感染被害者の特異的心理状態

HIV、HCV感染に伴う精神障害に関する先行研究や、研究班で行った研究から、血液凝固因子製剤によるHIV感染被害者の52%以上に何らかの精神医学的問題に加え、社会機能障害を抱えており、精神医学診断としてはうつ病などのcommon mental disorder (CMD)が多く見られたことなど精神医学的問題点についてまとめた。さらに前述の聞き取り調査の結果から、HIV感染被害者はTotal painを抱えていることが明らかとなった。具体的には、Total painとは、身体苦痛（HIV、HCV、血友病、薬物療法の副作用、長期にわたる治療）、心理的苦痛（痛みの恐怖、死の恐怖、絶望感、孤独感）、社会的苦痛（就労等社会参加、経済的問題、スティグマ、疎外感）、スピリチュアルな苦痛（なぜこの私に起こったのか、生きる意味があるのか）である。

②対象となる精神障害

1）うつ病（気分のおちこみ）
2）不安障害（不安神経症）
3）睡眠障害（不眠症）
4）説明できない身体症状（身体表現性障害）
5）アルコール関連障害（アルコール症）
6）認知症（ひどい物忘れ）

以上の6疾患が対象である。

③パッケージの構成とその使用法

各精神障害について、以下の1）アンケート（患者用）、2）チェックリスト（医師用）、3）診断用シート（医師用）、4）治療用シートの4シートが準備されている。

以下にその詳細・使用方法を示す。

1）アンケート（患者用）

使用については、まず患者の症状を把握するためのアンケートを使用する。アンケートの記入は診察の前でも後でも、また1人でもスタッフと一緒でも構わない。このアンケートは治療の経過を見るためにも役立つ。最初にどの疾患のアンケートに答えてもらったらよいかがわらない場合には、まずスクリーニング用のアンケートを手渡す。これは、「あなたの最近の健康状態についておたずねします。」という精神健康全般について問うもので、その結果を見て該当する疾患のアンケート用紙に再度回答してもらう。

具体例として、うつ病アンケートを以下に示す。

過去1か月間で、少なくとも2週間、下記の症状があれば該当する項目に印をつけて下さい。

Ⅰ. 悲しい気分、憂うつ、おちこむことはありますか。□
Ⅱ. 以前は楽しめたことに興味を失っていますか。　□
Ⅲ. 活力の低下やいつも疲れている感じがしますか。　□

上記のいずれかに該当する場合には下記へ進んでください。

1. 寝つけない、朝早く目が覚めますか。　□
2. 食欲がないことがありますか。　□
3. 他の人の話を聞く、仕事をする、テレビを見る、ラジオを聴く等の際に集中力が落ちていると感じますか。□
4. 思考や動作が緩慢になったと思いますか。　□
5. 性的な関心が薄れましたか。　□
6. 自分について否定的に考えたり、自信を失って

いますか。 □
7. 死について考えたり、死にたいと思ったことがありますか。 □
8. 自分を責める気持ちがありますか。 □

このように、うつ病アンケートでは、ICDあるいはDSMといった精神医学診断に沿った症状から構成されている。

2）チェックリスト（医師用）

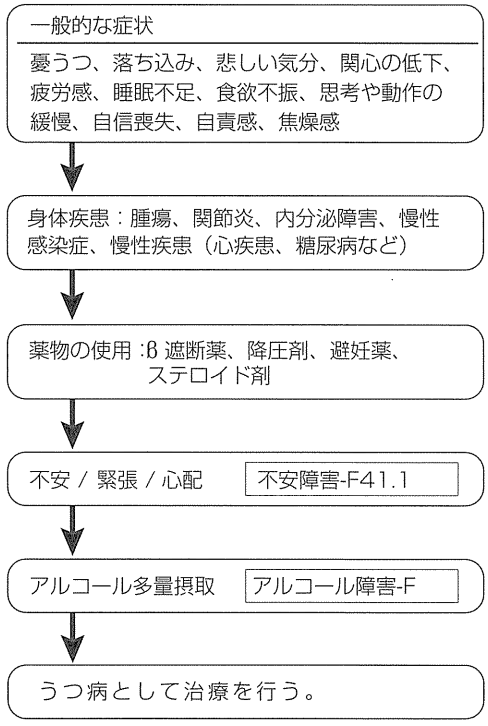
診断を行うためのスクリーニングとしてチェックリストを用いる。障害の有無を判定するため、まず上欄のスクリーニング項目からチェック（問診）を始める。もし、障害が示唆されれば下の質問に続く。すべての項目のチェックを終えたら、まとめに進んで診断基準を満たすかどうか判断する。各項目は、アンケートに完全に対応しており、その結果を上手く使うと問診が進めやすくなる。

3）診断用シート（医師用）

これは鑑別診断を行うために使用する。

（例）チェックリストを使用してうつ病の診断基準を満たしても、治療を開始する前に除外診断を行う必要がある。診断用シートに従って上から下へと進める。まず、うつ病が身体疾患や薬物に起因するものではないことを確認する。次に、不安や緊張の症状が強ければ不安障害を除外する必要がある。最後にアルコールの問題がないかどうかについてチェックを行う。すべての項目が除外されたら診断を確定して、うつ病として治療を開始する。

例：うつ病診断用シート



4）治療用シート

医師が提供する情報を補い、治療への積極的な参加を促すためのもの。必要に応じて複写して患者あるいは家族に手渡すこともできる。自宅でゆっくりと読んでもらい、疾患に対する理解を促す。なお、認知症については、家族向けのパートも設けている。

例えば、うつ病治療用シートの構成は下記のようになっている。

・うつとは？
・一般的な症状
・何が「うつ」の原因（きっかけ）になるか？
・考えられる原因
・「うつ」の治療について
・うつ病治療上の注意点
・自殺のリスク
・専門医への紹介のタイミング

特に治療については、抗HIV薬と抗うつ薬との相互作用について、プロテアーゼ阻害薬を中心に、ピモジド、トリアゾラム、ミダゾラム等が禁忌となっていることも記している。

5）その他

使用上の留意事項として、以下の内容を示している。

a）患者さんの精神的（心理的）問題へのアプローチのコツ

日常診療の中で、通常とは異なる患者さんの振る舞いや表情、会話に注目すること。患者によっては、いきなり精神科的問題に関する質問をすると抵抗を感じるケースもある。

（問診のコツ）

・ 無理に聞き出したり、説明をしないようにする。
・ 患者さんのプライバシーが保てる場所でアンケートや問診を行う。
・ 患者さんが自由に話せて感情を表現できるようにする。
・ 症状の訴えなどに対して寛大な心をもって受け止める。
・ 家族や友人からも話を聞く（情報を集める）ようにする。

b）使用を始める前に気をつけること

パッケージの使用を始める前に、患者に精神疾患であることを伝えられるか否かを判断する必要がある。精神疾患の告知には様々な問題があるので十分な配慮が必要である。また、告知に関する判断のポイントは各疾患によって異なる。

患者さんに精神疾患であることを伝えられる場合

・ 患者さんに対する病気の説明のために、該当す

る疾患の治療用シートを用いる。

・ 治療方針を患者さんに説明する。

c）2つ以上の精神疾患が併存（合併）する場合の治療の優先順位

①アルコール障害

②うつ病

③不安障害

④説明できない身体症状

⑤睡眠障害

d）専門医との協力

このパッケージの目的は、一般診療医が専門医に取って代わり精神科的治療を行うためのものではない。一般診療医が経験を広げて精神保健サービスとの連携を深め、専門医と協力して治療にあたることが重要である。

専門医へ紹介するタイミングについては、以下の通りである。

① 自殺の意思を示したり、自殺企図の既往がある場合。

② 混乱していたり、現病歴が不明である場合。

③ 診断が確定できない場合。

④ 日常生活に重大な障害が生じている場合。

⑤ 一定期間、適当量の薬物治療を行ったが病状が改善しなかった場合。

⑥ 不穏、興奮、攻撃性、暴力などを認め、入院もしくは集中的な治療が必要な場合。

⑦ 専門医による治療を希望している場合。

（詳細については、添付の診断・治療パッケージを参照のこと）

C. 考察

これまで本調査研究において、対象者の半数以上に何らかの精神医学的問題を抱えていることが明らかとなっている。昨年度は、1）うつ病（気分のおちこみ）、2）不安障害（不安神経症）、3）睡眠障害（不眠症）、4）説明できない身体症状（身体表現性障害）、5）アルコール関連障害（アルコール症）、6）認知症（ひどい物忘れ）とCMDに認知症を加えた6疾患とした「HIV 診療における精神障害 Programme Guideline（暫定版）診断・治療パッケージ」を作成した。しかし、運用上の問題として、血液凝固因子製剤によるHIV 感染被害者の特異的心理状態の詳細把握のため、本年度は、改めて「聞き取り調査を行った。その結果、血液凝固因子製剤によるHIV 感染被害者においては、Total pain を抱えていることが示唆された。さらに、実践的な治療シートの作成をめざし、より詳細な情報の記述を追加した。HIV 診療における精神障害　精神障害の診断治療のためのパッケージ」を完成させた。本パッケージでは、1）うつ病（気分のおちこみ）、2）不安障害（不安神経症）、3）睡眠障害（不眠症）、4）説明できない身体症状（身体表現性障害）、5）アルコール関連障害（アルコール症）、6）認知症（ひどい物忘れ）とCMDに認知症を加えた6疾患とした。各疾患の診断と治療のガイドラインを示しており、使用方法に沿って用いることで、簡便に診断や初期治療が可能となることが期待される。また、現在HIV 感染被害者の医療に関わる専門職にとってより使いやすいパッケージングを検討している。

D. 結論

血液凝固因子製剤によるHIV 感染被害者の約半数に何らかの精神医学的問題に加え社会機能障害を抱えていることから、本年は、HIV 感染被害者の医療に関わる専門職の精神医学的問題への対応力向上を目指すため診断、治療パッケージを完成させた。

本パッケージは、HIV/HCV 重複感染血友病患者の治療にあたる医療専門職を対象としており、その対応力向上に役立てることができると考える。

E. 健康危険情報

該当なし

F. 研究発表

（1）論文発表

1） Morifuji K, Matsumoto T, Kondoh T, Nagae M, Sasaki N, Miyahara H, Honda S, Tanaka G, Moriuchi H, Nakane H: The relationship between physical signs of aging and social functioning in persons with Down syndrome in Japan. Acta Medica Nagasakiensia 58: 113-118, 2014

2） Iwanaga R, Honda S, Nakane H, Tanaka K, Toeda H, Tanaka G：Pilot study: Efficacy of sensory integration therapy for japanese children with high-functioning autism spectrum disorder. Occup Ther Int. 21(1):4-11. 2014

3） 中根秀之：ICD-11 プライマリ・ケア版の動向 - 新たな診断カテゴリ導入の可能性 -. 精神神経学雑誌 116(1): 61-69, 2014

4） 貫井祐子，中根秀之：うつ病に対するプライマリケアの役割．精神医学 56(9): 753-762, 2014

5） 中根秀之，中根允文：社会精神医学におけるDSM システム．臨床精神医学 43 増刊号：40-46, 2014

（2）学会発表

1） Tanaka K, Iso N, Sagari A, Tokunaga A, Iwanaga

R, Nakane H, Ohta Y, Tanaka G: Geriatric Health Services Facility Employee's Burnout and Mental Health. World Association of Social Psychiatry Jubilee Congress Programme : 128-129, 2014

2) Nonaka S, Koshimoto R, Kinoshita H, Moon, D.S. , Otsuru A, Bahn G., Shibata Y, Ozawa H, Nakane H: Mental Health Conditions in Korean Atomic Bomb Survivors. World Association of Social Psychiatry Jubilee Congress Programme : 243-244, 2014

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

引用・参考文献

1) 長崎大学医学部精神神経科学教室　社会精神医学研究班：Mental Disorders in Primary Care プライマリ・ケアにおける精神障害　ライフサイエンス出版株式会社（東京）2000年

HIV 感染血友病等患者に必要な高次医療連携に関する研究

研究分担者
潟永　博之　国立国際医療研究センター　エイズ治療・研究開発センター

研究協力者
岡　慎一、菊池　嘉、照屋　勝治、塚田　訓久、田沼　順子、矢崎　博久、本田　元人、渡辺　恒二、青木　孝弘、木内　英、西島　健、水島　大輔、谷崎　隆太郎、柳川　泰昭、杉原　淳、柴田　怜、古川　恵太郎、山本　佳、石金　正裕、上村　悠、源河　いくみ、池田　和子、大金　美和、杉野　祐子、伊藤　紅、小山　美紀、八鍬　類子、木下　真里、高橋　南望、塩田　ひとみ、中家　奈緒美、服部　久恵、畑野　美智子、西城　淳美、中川　裕美子、小松　賢亮、渡辺　愛祈、仲里　愛、服部　久恵、畑野　美智子、西城　淳美、中野　彰子、土屋　亮人、林田　庸総、高橋　由紀子、根岸　ふじ江、叶谷　文秀、城谷　茜
国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター
藤谷　順子　国立国際医療研究センター　リハビリテーション科
江口　晋、高槻　光寿、曽山　明彦　長崎大学病院　移植・消化器外科（第２外科）
四柳　宏　東京大学病院感染症内科
三田　英治　国立病院機構大阪医療センター消化器科
遠藤　知之　北海道大学病院血液内科
中根　秀之　長崎大学精神障害リハビリテーション学分野

研究要旨

抗 HIV 療法の発展とともに、HIV 感染者の診療は著しく多岐にわたるようになった。特に血液凝固因子製剤による HIV 感染被害者は、血友病、重複感染している C 型肝炎、重篤な免疫不全状態の後遺症、初期の抗 HIV 薬の副作用、高齢化、などが複雑に絡み合い、個々の感染者がそれぞれ独特な病態にある。これは、主治医の専門領域以外の合併症が、しばしば見落とされてしまう危険があるとも言える。血液凝固因子製剤の使用法を十分に熟知し、血友病性関節症の診療を的確に行い、急速にアップデートする C 型肝炎治療の進歩をフォローし、多剤耐性化した HIV を抑制しつつ副作用のなるべく少ない抗 HIV 療法を選択し、いわゆる生活習慣病の診療も行い、メンタルヘルスもケアする、これらすべてを主治医一人で遂行するのは容易ではないため、それぞれの分野の専門医にご協力いただき、診療チェックシート解説書を作成した。項目は、肝疾患、心疾患、腎疾患、耐糖能異常・高脂血症、骨疾患、血友病性関節症、歩行と ADL、認知機能障害、抑うつ、免疫不全、にわたり、各項目を背景・検査・対応にわけて解説し、診療判断の流れ図等を付けた。この解説書は、国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センターのホームページに掲載し、各診療機関が自由にダウンロードできるようにする予定である。

A. 研究目的

抗HIV療法の発展により、HIV感染者が日和見感染症の予防と治療から解放されると、新たな問題が多数出現してきた。特に血液凝固因子製剤によるHIV感染被害者は、血友病、重複感染しているC型肝炎、重篤な免疫不全状態の後遺症、初期の抗HIV薬の副作用、高齢化、などが複雑に絡み合い、個々の感染者がそれぞれ独特な病態にある。これは、主治医の専門領域以外の合併症が、しばしば見落とされてしまう危険があるとも言える。一方で、すべての薬害血友病患者が国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センターやブロック拠点病院に定期通院しているわけではなく、地方の病院や診療所に通院している感染者も少なからずおられると思われる。これらの医療機関の医師は、必ずしも多数の薬害血友病患者を診療されているわけではないため、注意すべき合併症や未然に防ぐべき病態などに十分習熟されていない可能性がある。このような医師の診療をサポートし全国レベルの診療体制を底上げするため、薬害血友病患者でチェックすべき項目を網羅し解説した診療チェックシート解説書を作成した。

B. 研究方法

薬害血友病患者の診療は上述のように広範囲にわたるため、それぞれの分野の専門医に執筆協力を依頼した。具体的には、肝疾患については潟永が執筆した後、東京大学感染症内科の四柳先生(HCVコントロール)、長崎大学江口晋先生（移植適応の評価）にご指導をいただいた。心疾患と耐糖能異常・高脂血症の項は国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター(ACC)の本田元人先生、骨疾患と血友病性関節症の項は国立国際医療研究センターACCの木内英先生、歩行とADLについては国立国際医療研究センターリハビリテーション科の藤谷順子先生、認知機能障害と抑うつについては長崎大学精神障害リハビリテーション学分野の中根秀之先生、に執筆をお願いし、他の腎疾患と免疫不全については潟永が執筆した。

（倫理面への配慮）

「多施設共同での血液製剤によるHIV/HCV重複感染患者の前向き肝機能調査」については、統括責任施設である長崎大学の倫理委員会で承認され、平成24年9月21日に国立国際医療研究センターの倫理委員会で承認された（NCGM-G-001267-00）。「HIV・肝炎ウイルス重複感染者の肝炎ウイルスに関する検討（多施設共同研究）」については、統括責任施設である東京大学の倫理委員会で既に承認され、平成25年3月14日に国立国際医療研究センターの倫理委員会で承認された（NCGM-G-001382-00）。研究参加に同意しなくても、同意を撤回しても、一切不利益にはならないことを明示した説明文書を用いて研究参加に同意を取得した後、患者診療データを匿名化して収集する。患者個人情報は厳重に管理保管し、プライバシーの保護に関しては万全を期した。

C. 研究結果

肝疾患は、薬害血友病患者が抱える最も深刻な病状であるため、最初の項目とし、「HCVコントロール」と「移植適応の評価」の二つのサブ項目に分けた。「HCVコントロール」では、C型肝炎の重複感染例が多く、治療困難であること（図1）、現在使用可能なDirect Acting Antivirials (DAA)であるダクラタスビルとアスナプレビルの併用療法は、ゲノタイプ1bであっても自然耐性が存在すること(図2)、薬害血友病患者は複数のゲノタイプに感染している可能性が高いこと、などから積極的には推奨できず要注

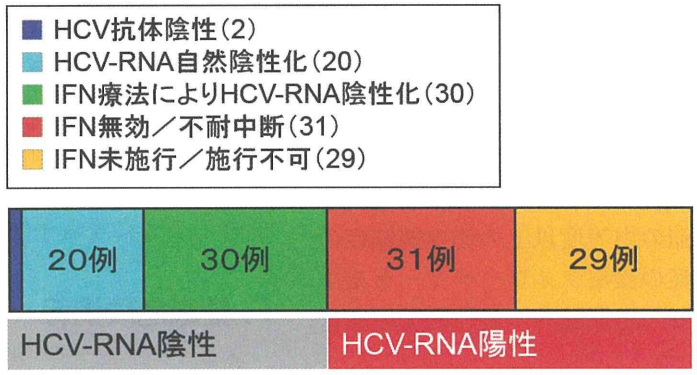


図1　ACC血友病症例のC型肝炎治療成績

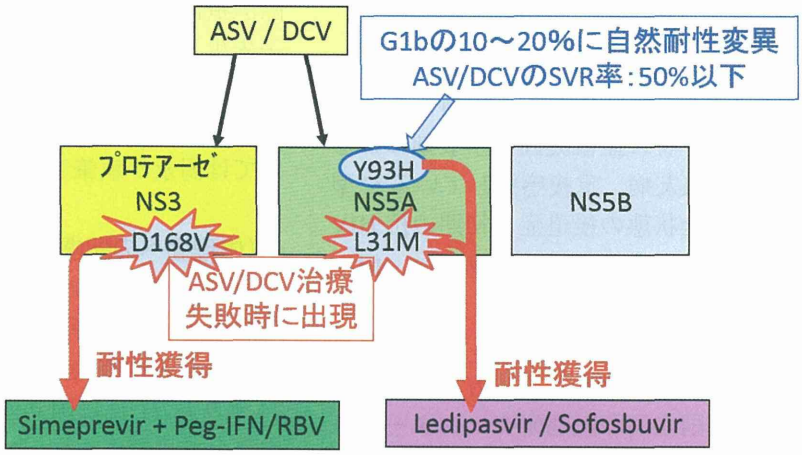


図２　HCVジェノタイプ1bの自然耐性の問題点

意であることを記載した。「移植適応の評価」では、HIVとHCVの重複感染状態は、日本脳死肝移植適応評価委員会から医学的緊急度のランクアップを受けており、肝硬変・肝不全の根本的な治療として、肝移植を積極的に考慮すべきである、と明記した。

心疾患の項目では、HIV感染そのものと抗HIV薬の影響により、心血管障害が進行しやすいことを記し、また、薬害血友病患者では、血友病性関節障害のため運動負荷検査が困難であることも明記した。

腎疾患の項目では、テノホビルによる腎障害は体重の軽さに相関するため、日本人に多いことを記し、アタザナビル投与は腎結石を生じやすく、その結果、腎障害を来しやすいことを明記した。

耐糖能異常・高脂血症の項目では、それぞれの診断基準をフローチャートで示し、抗HIV薬の副作用として脂質代謝異常が起きうること、脂質異常症の治療薬には抗HIV薬との相互作用に注意すべきものがあることを明記した。

骨疾患においては、HIV感染者で骨粗鬆症の有病率が非感染者の3倍にのぼり、抗HIV薬やHIV感染による慢性感染状態、日和見感染症治療に伴うステロイド投与など複合的な要因が関与していることを記した。また、血友病患者では、足関節や膝関節など荷重関節の出血をきたしやすいため、骨密度低下のリスクが高いことを明記した。

血友病性関節症の項目においては、血友病患者では関節や筋肉に出血を繰り返すことが多く、関節に深刻な慢性障害が発生しやすいこと、出血を起こしやすいそれぞれの関節の中等度以上の慢性関節症の頻度を記した。関節症の診療フォローチャートを示し、血液凝固因子製剤の定期輸注の具体的な頻度についても明記した。

歩行とADLの項目では、リハビリテーション科に依頼する代表的な症状と対応を列記し、PT、OTのそれぞれに依頼すべき項目も明記した。

認知機能障害と抑うつの項目では、チェックリストを提示し、アルツハイマー型認知症治療薬の一覧表と、専門医へ紹介すべき抑うつの症状をリスト化して示した。

免疫不全については、薬害血友病患者は、初期の抗HIV療法を受け、特に核酸系逆転写酵素阻害薬に対して多剤耐性となったHIVに感染していることが多いため、治療変更には注意が必要であることを強調した。

D. 考察

薬害血友病患者は、HIV感染以外にも多数の臨床的な問題を抱えており、その対応には本来多くの診療科の複合的な連携が必要となる。しかし、現実の臨床現場では、主治医のみ、あるいは限られた診療科で対応せざるを得ない場合がほとんどである。各科にまたがる諸問題を簡潔に記した本解説書は、薬害血友病患者の多忙な主治医をサポートすると期待される。

E. 結論

薬害血友病患者の複数化にまたがる臨床的な問題について、その検査・対処を記載した診療チェック解説書を作成した。この解説書は、国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センターのホームページに掲載し、各診療機関が自由にダウンロードできるようにする予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

（1）論文発表

1) Kuse, Akahoshi, Gatanaga, Ueno, Oka, Takiguchi. Selection of TI8-8V mutant associated with long-term control of HIV-1 by cross-reactive HLA-B*51:01-restricted cytotoxic T cells. Journal of Immunology. 193(10):4814-4822. 2014.
2) Mizushima, Tanuma, Dung, Dung, Trung, Lam, Gatanaga, Kikuchi, Van Kinh, Oka. Low body weight and tenofovir use are risk factors for renal dysfunction in Vietnamese HIV-infected patients. A prospective 18-month observation study. Journal of Infection and Chemotherapy. 20(12):784-788. 2014.
3) Nishijima, Kawasaki, Tanaka, Mizushima, Aoki, Watanabe, Kinai, Honda, Yazaki, Tanuma, Tsukada, Teruya, Kikuchi, Gatanaga, Oka. Long-term exposure to tenofovir continuously decrease renal function in HIV-1-infected patients with low body weight: results from 10 years of follow-up. AIDS. 28(13):1903-1910. 2014.
4) Nishijima, Tsuchiya, Tanaka, Joya, Hamada, Mizushima, Aoki, Watanabe, Kinai, Honda, Yazaki, Tanuma, Tsukada, Teruya, Kikuchi, Oka, Gatanaga. Single-nucleotide polymorphisms in the UDP-glucuronosyltransferase 1A-3' untranslated region are associated with atazanavir-induced nephrolithiasis in patients with HIV-1 infection: a pharmacogenetic study. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 69(12):3320-3328. 2014.
5) Nishijima, Gatanaga, Teruya, Tajima, Kikuchi, Hasuo, Oka. Brain magnetic resonance imaging screening is not useful for HIV-1-infected patients without neurological symptoms. AIDS Research and Human Retroviruses. 30(10):970-974. 2014.
6) Watanabe, Nagata, Sekine, Watanabe, Igari, Tanuma, Kikuchi, Oka, Gatanaga. Asymptomatic intestinal amebiasis in Japanese HIV-1-infected individuals. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 91(4):816-820. 2014.
7) Ishikane, Watanabe, Tsukada, Nozaki, Yanase, Igari T, Masaki N, Kikuchi, Oka, Gatanaga. Acute Hepatitis C in HIV-1 Infected Japanese Cohort: Single Center Retrospective Cohort Study. PLoS One. 9(6):e100517. 2014.
8) Sun, Fujiwara, Shi, Kuse, Gatanaga, Appay, Gao, Oka, Takiguchi. Superimposed epitopes restricted by the same HLA molecule drive distinct HIV-specific CD8+ T cell repertoires. Journal of Immunology. 193(1):77-84. 2014.
9) Tsuchiya, Hayashida, Hamada, Kato, Oka, Gatanaga. Low raltegravir concentration in cerebrospinal fluid in patients with ABCG2 genetic variants. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. 66(5):484-486. 2014.
10) Tanuma, Quang, Hachiya, Joya, Watanabe, Gatanaga, Van Vinh Chau, ChinhT, Oka. Low prevalence of transmitted drug resistance of HIV-1 during 2008-2012 antiretroviral therapy scaling up in Southern Vietnam. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. 66(4):358-364. 2014.
11) Eguchi, Takatsuki, Soyama, Hidaka, Nakao, Shirasaka, Yamamoto, Tachikawa, Gatanaga, Kugiyama, Yatsuhashi, Ichida, Kokudo. Analysis of the hepatic functional reserve, portal hypertension, and prognosis of patients with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfection through contaminated blood products in Japan. Transplantation Proceedings. 46(3):736-738. 2014.
12) Rahman, Kuse, Murakoshi, Chikata, Gatanaga, Oka, Takiguchi. Raltegravir and elvitegravir-resistance mutation E92Q affects HLA-B*40:02-restricted HIV-1-specific CTL recognition. Microbes and Infection. 16(5):434-438. 2014.
13) Gatanaga, Nishijima, Tsukada, Kikuchi, Oka. Clinical importance of hyper-beta-2-microglobulinuria in patients with HIV-1 infection on tenofovir-containing antiretroviral therapy. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. 65(4):e155-157. 2014.
14) Chikata, Carlson, Tamura, Borghan, Naruto, Hashimoto, Murakoshi, Le, Mallal, John, Gatanaga, Oka, Brumme, Takiguchi. Host-specific adaptation of HIV-1 subtype B in the Japanese population. Journal of Virology. 88(9):4764-4775. 2014.

（2）学会発表

1) 潟永博之.「HIV 感染症における最新の治療戦略」HIV/HBV 共感染における TDF を含む ART の意義　第 88 回日本感染症学会学術講演会　2014 年 6 月　福岡
2) 潟永博之.「臨床医が知っておきたい HIV 感染症の治療」最新の抗 HIV 治療ガイドラインの解説　第 88 回日本感染症学会学術講演会　2014 年 6 月　福岡
3) 石金正裕、青木孝弘、潟永博之、照屋勝治、菊池嘉、岡慎一．播種性ノカルジア症と PML が疑われた AIDS の一例　第 88 回日本感染症学会学術講演会　2014 年 6 月　福岡
4) 西島健、潟永博之、柳川泰昭、水島大輔、青木孝弘、渡辺恒二、本田元人、矢崎博久、田沼順子、塚田訓久、照屋勝治、菊池嘉、岡慎一．新たな C 型肝炎感染が注射薬物を使用しない HIV 感染男性同性愛者で増加　第 88 回日本感染症

学会学術講演会　2014年6月　福岡
5) 柳川泰昭、田沼順子、照屋勝治、塚田訓久、潟永博之、菊池嘉、岡慎一、片野晴隆．当院で経験したHIV感染合併原発性滲出性リンパ腫の4例　第88回日本感染症学会学術講演会　2014年6月　福岡
6) 水島大輔、西島健、青木孝弘、渡辺恒二、矢崎博久、田沼順子、塚田訓久、照屋勝治、潟永博之、菊池嘉、岡慎一．MRIにて異常を認めたエイズ脳症11例に関する臨床的検討　第88回日本感染症学会学術講演会　2014年6月　福岡
7) 塚田訓久、潟永博之、水島大輔、西島健、青木孝弘、源河いくみ、渡辺恒二、矢崎博久、田沼順子、照屋勝治、菊池嘉、岡慎一．当センターにおけるElvitegravir/Cobicistat/Tenofovir/Emtricitabine配合錠の使用成績　第88回日本感染症学会学術講演会　2014年6月　福岡
8) 潟永博之．HIV感染症「新・治療の手引き」Regimen変更時の留意点と変更後のFollow-up　第28回日本エイズ学会学術講演会　2014年12月　大阪
9) 潟永博之．HIV感染症とAging「Agingと長期合併症」～高齢化の現状と長期治療の問題点～　第28回日本エイズ学会学術講演会　2014年12月　大阪
10) 潟永博之．ARTの将来展望　～INSTI based Regimenの臨床的有用性～　第28回日本エイズ学会学術講演会　2014年12月　大阪
11) 潟永博之．抗HIV治療のターニングポイント～ドルテグラビルの臨床的位置づけ～　第28回日本エイズ学会学術講演会　2014年12月　大阪
12) 椎野禎一郎、服部純子、潟永博之、吉田繁、石ヶ坪良明、近藤真規子、貞升健志、横幕能行、古賀道子、上田幹夫、田邊嘉也、渡辺大、森治代、南留美、健山正男、杉浦亙．国内感染者集団の大規模塩基配列5：MSMコミュニティへのサブタイプB感染の動態　第28回日本エイズ学会学術講演会　2014年12月　大阪
13) 仲里愛、木内英、渡邊愛祈、小松賢亮、大金美和、池田和子、小林泰一郎、柳川泰昭、水島大輔、源河いくみ、西島健、青木孝弘、渡辺恒二、本田元人、矢崎博久、田沼順子、照屋勝治、塚田訓久、潟永博之、菊池嘉、岡慎一．認知機能低下が疑われた患者における認知障害の関連因子の検討　第28回日本エイズ学会学術講演会　2014年12月　大阪
14) 大岸誠人、四柳宏、堤武也、潟永博之、森屋恭璽、小池和彦．HIVとHCVの重複感染を有する血友病患者における、複数の遺伝子型のHCVバリアントの潜在的な混合感染に関する次世代シークエンサーを用いた検討　第28回日本エイズ学会学術講演会　2014年12月　大阪
15) 岡崎玲子、蜂谷敦子、服部純子、潟永博之、渡辺大、長島真美、貞升健志、近藤真規子、南留美、吉田繁、森治代、内田和江、椎野禎一郎、加藤真吾、千葉仁志、伊藤俊広、佐藤武幸、上田敦久、石ヶ坪良明、古賀一郎、太田康男、山元泰之、福武勝幸、古賀道子、岩本愛吉、西澤雅子、岡慎一、岩谷靖雅、松田昌和、重見麗、保坂真澄、林田庸総、横幕能行、上田幹夫、大家正義、田邊嘉也、白阪琢磨、小島洋子、藤井輝久、高田昇、山本政弘、松下修三、藤田次郎、健山正男、杉浦亙．新規HIV/AIDS診断症例における薬剤耐性HIVの動向　第28回日本エイズ学会学術講演会　2014年12月　大阪
16) 青木孝弘、柴田怜、柳川泰昭、小林泰一郎、水島大輔、西島健、木内英、渡辺恒二、本田元人、田沼順子、塚田訓久、照屋勝治、潟永博之、菊池嘉、岡慎一．当センターにおけるRaltegravirの耐性症例の検討　第28回日本エイズ学会学術講演会　2014年12月　大阪
17) 青木孝弘、柴田怜、柳川泰昭、小林泰一郎、水島大輔、西島健、木内英、渡辺恒二、本田元人、田沼順子、塚田訓久、照屋勝治、潟永博之、菊池嘉、岡慎一．当センターにおけるRilpivirine耐性症例の検討　第28回日本エイズ学会学術講演会　2014年12月　大阪
18) 大木桜子、土屋亮人、林田庸総、増田純一、潟永博之、菊池嘉、和泉啓司郎、岡慎一．日本人HIV感染者におけるラルテグラビル薬物動態の検討　第28回日本エイズ学会学術講演会　2014年12月　大阪
19) 土屋亮人、林田庸総、濱田哲暢、加藤真吾、菊池嘉、岡慎一、潟永博之．HIV患者におけるラルテグラビル髄液中濃度と薬物トランスポーターの遺伝子多型についての検討　第28回日本エイズ学会学術講演会　2014年12月　大阪
20) 塚田訓久、増田純一、赤沢翼、水島大輔、西島健、青木孝弘、木内英、渡辺恒二、本田元人、矢崎博久、源河いくみ、田沼順子、照屋勝治、潟永博之、菊池嘉、岡慎一．当センターにおける初回抗HIV療法の動向と新規インテグラーゼ阻害薬の使用経験　第28回日本エイズ学会学術講演会　2014年12月　大阪
21) 西島健、田中紀子、松井優作、川崎洋平、古川恵太郎、柴田怜、柳川泰昭、谷崎隆太郎、小林泰一郎、水島大輔、青木孝弘、渡辺恒二、木内英、本田元人、矢崎博久、田沼順子、塚田訓久、照屋勝治、潟永博之、菊池嘉、岡慎一．尿β2ミクログロブリンのTDF腎障害の予測における有用性の検討　第28回日本エイズ学会学術講演会　2014年12月　大阪
22) 柳川泰昭、田里大輔、照屋勝治、柴田怜、古川

恵太郎、谷崎隆太郎、小林泰一郎、水島大輔、西島健、木内英、青木孝弘、渡辺恒二、本田元人、田沼順子、塚田訓久、潟永博之、菊池嘉、岡慎一．当院における ART 時代の Kaposi 肉腫症例の治療成績・予後　第 28 回日本エイズ学会学術講演会　2014 年 12 月　大阪

23) 柴田怜、青木孝弘、西島健、古川恵太郎、谷崎隆太郎、柳川泰昭、林泰一郎、水島大輔、渡辺恒二、木内英、本田元人、田沼順子、塚田訓久、潟永博之、照屋勝治、菊池嘉、岡慎一．HIV 感染症合併ニューモシスチス肺炎の治療におけるステロイド併用期間の検討　第 28 回日本エイズ学会学術講演会　2014 年 12 月　大阪

24) 阪井恵子、近田貴敬、長谷川真理、潟永博之、岡慎一、滝口雅文．無治療の日本人 HIV 感染者における Gag-Protease 依存のウイルス増殖能と病態進行性の網羅的解析　第 28 回日本エイズ学会学術講演会　2014 年 12 月　大阪

25) 林田庸総、土屋亮人、潟永博之、菊池嘉、岡慎一．血友病の HIV slow progressor 6 例を対象とした deep sequencing による tropism 解析　第 28 回日本エイズ学会学術講演会　2014 年 12 月　大阪

26) 大金美和、塩田ひとみ、小山美紀、柴山志穂美、久地井寿哉、岩野友里、柿沼章子、大平勝美、池田和子、潟永博之、岡慎一．HIV 感染血友病患者の健康関連 QOL の実態調査　第 28 回日本エイズ学会学術講演会　2014 年 12 月　大阪

27) 塩田ひとみ、大金美和、渡部恵子、坂本玲子、伊藤ひとみ、川口玲、石塚さゆり、山田三枝子、高山次代、羽柴知恵子、鍵浦文子、木下一枝、長與由紀子、城崎真弓、池田和子、潟永博之、岡慎一．HIV 感染血友病患者の医療と福祉の連携へのアプローチ～療養支援アセスメントシートの検討～ 第 28 回日本エイズ学会学術講演会　2014 年 12 月　大阪

28) 木内英、加籐真吾、細川真一、田中瑞恵、中西美紗緒、定月みゆき、田沼順子、潟永博之、矢野哲、菊池嘉、岡慎一．成人と新生児における AZT リン酸化物細胞内濃度の比較　第 28 回日本エイズ学会学術講演会　2014 年 12 月　大阪

29) 水島大輔、田沼順子、潟永博之、菊池嘉、Nguyen Kinh、岡慎一．ハノイの腎機能障害を有する HIV 感染者におけるテノフォビル使用による腎機能予後　第 28 回日本エイズ学会学術講演会　2014 年 12 月　大阪

30) 木内英、潟永博之、水島大輔、西島健、渡辺恒二、青木孝弘、矢崎博久、本田元人、田沼順子、源河いくみ、塚田訓久、照屋勝治、菊池嘉、岡慎一．プロテアーゼ阻害薬の骨密度低下メカニズムに関する研究　第 28 回日本エイズ学会学術講演会　2014 年 12 月　大阪

31) 本田元人、遠藤元誉、古川恵太郎、柴田怜、谷崎隆太郎、柳川泰昭、小林泰一郎、水島大輔、西島健、青木孝弘、木内英、渡辺恒二、矢崎博久、田沼順子、塚田訓久、潟永博之、照屋勝治、菊池嘉、尾池雄一、岡慎一．HIV 感染者における新たな慢性炎症マーカーと動脈硬化症　第 28 回日本エイズ学会学術講演会　2014 年 12 月　大阪

32) 渡邊愛祈、仲里愛、小松賢亮、高橋卓巳、木内英、大金美和、池田和子、田沼順子、照屋勝治、塚田訓久、潟永博之、加籐温、関由賀子、今井公文、菊池嘉、岡慎一．当院の HIV 感染者における適応障害患者の HIV 治療状況とカウンセリング介入についての検討　第 28 回日本エイズ学会学術講演会　2014 年 12 月　大阪

33) 小松賢亮、仲里愛、渡邊愛祈、塩田ひとみ、大金美和、西島健、矢崎博久、田沼順子、照屋勝治、塚田訓久、潟永博之、菊池嘉、岡慎一．HIV 感染者のターミナルケア　―HIV 治療に消極的な感染者との心理面接―　第 28 回日本エイズ学会学術講演会　2014 年 12 月　大阪

34) 土屋亮人、潟永博之、岡慎一．新規に開発されたイムノクロマトグラフィー法による第 4 世代 HIV 迅速診断試薬の臨床的有用性の検討　第 28 回日本エイズ学会学術講演会　2014 年 12 月　大阪

35) 中家奈緒美、小山美紀、木下真里、塩田ひとみ、伊藤紅、杉野祐子、大金美和、池田和子、塚田訓久、田沼順子、照屋勝治、潟永博之、菊池嘉、岡慎一．当院における受診を中断した HIV 感染症患者の傾向　第 28 回日本エイズ学会学術講演会　2014 年 12 月　大阪

36) 木下真里、池田和子、中家奈緒美、塩田ひとみ、小山美紀、伊藤紅、杉野祐子、大金美和、塚田訓久、田沼順子、照屋勝治、潟永博之、菊池嘉、岡慎一．（独）国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センターにおける外国人患者対応―初診時のコミュニケーションについて―第 28 回日本エイズ学会学術講演会　2014 年 12 月　大阪

37) 谷崎隆太郎、青木孝弘、西島健、古川恵太郎、柴田怜、柳川泰昭、小林泰一郎、水島大輔、渡辺恒二、木内英、本田元人、田沼順子、塚田訓久、潟永博之、照屋勝治、菊池嘉、岡慎一．HIV 患者の梅毒治療におけるアモキシシリンの治療効果　第 28 回日本エイズ学会学術講演会　2014 年 12 月　大阪

38) 渡辺恒二、永田尚義、柳川泰昭、小林泰一郎、水島大輔、西島健、青木孝弘、木内英、本田元人、田沼順子、塚田訓久、潟永博之、照屋勝治、菊池嘉、岡慎一．HIV 感染患者における赤痢

アメーバ潜伏感染についての検討　第28回日本エイズ学会学術講演会　2014年12月　大阪
39) 小林泰一郎、渡辺恒二、古川恵太郎、柴田怜、柳川泰昭、谷崎隆太郎、水島大輔、西島健、青木孝弘、木内英、本田元人、田沼順子、照屋勝治、塚田訓久、潟永博之、菊池嘉、岡慎一．HIV合併アメーバ性肝膿瘍の発症リスクとしてのHLA対立遺伝子の解析　第28回日本エイズ学会学術講演会　2014年12月　大阪
40) 佐藤麻希、早川史織、増田純一、和泉啓司郎、潟永博之、菊池嘉、岡慎一．DolutegravirとRilpivirineによるSmall tabletへの剤形変更がアドヒアランスの改善につながった症例　第28回日本エイズ学会学術講演会　2014年12月　大阪
41) 古川恵太郎、柴田怜、谷崎隆太郎、水島大輔、西島健、渡辺恒二、青木孝弘、本田元人、矢崎博久、田沼順子、塚田訓久、木内英、潟永博之、照屋勝治、菊池嘉、岡慎一．免疫再構築症候群による縦隔リンパ節炎を発症し、気管・食道瘻孔形成を認めたが保存的に治療し得た非結核性抗酸菌症の1例　第28回日本エイズ学会学術講演会　2014年12月　大阪
42) 本田元人、中川尭、山本正也、谷崎隆太郎、柴田怜、古川恵太郎、柳川泰昭、小林泰一郎、水島大輔、西島健、木内英、青木孝弘、渡辺恒二、矢崎博久、田沼順子、塚田訓久、潟永博之、照屋勝治、菊池嘉、原久男、岡慎一．血友病Aに合併した狭心症に対し冠動脈形成術後の抗血小板療法2剤併用期間短縮を目的としてZotarolimus薬剤溶出ステントを用いた一例　第28回日本エイズ学会学術講演会　2014年12月　大阪
43) Rahman Mohammad Arif、Kuse Nozomi、Murakoshi Hayato、Chikata Takayuki、Tran Van Giang、Gatanaga Hiroyuki、Oka Shinichi、Takiguchi Masafumi. Different effects of drug-resistant mutations on CTL recognition between HIV-1 subtype B and subtype A/E infections 第28回日本エイズ学会学術講演会　2014年12月　大阪

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

3）研究成果の刊行に関する一覧表

a．論文.....80頁

(1) 木村哲；HIV感染血友病等患者の抱える諸問題と患者参加型研究の取り組み．化学療法の領域 30(12): 2278-2286, 2014

(2) 木村哲；HIV感染症・AIDSの臨床像と診断：in 最新医学・別冊 新しい診断と治療のABC 65, HIV感染症とAIDS, 第3章 診断と症状・合併症 P55-65, 最新医学社，大阪，2014

(3) 松下修三（司会），市川誠一，生島嗣，木村哲，荒木順子；座談会 治療が予防になる時代のコミュニティセンター事業．HIV感染症とAIDSの治療 5(2): 4-19, 2014

(4) 木村哲；「新規感染者ゼロ」をめざして．公衆衛生情報 44(8): 1, 2014

(5) Ogishi M, Yotsuyanagi H, Tsutsumi T, Gatanaga H, Ode H, Sugiura W, Moriya K, Oka S, Kimura S, Koike. K; Deconvoluting the composition of low-frequency hepatitis C viral quasispecies: Comparison of genotypes and NS3 resistance-associated variants between HCV/HIV coinfected hemophiliacs and HCV monoinfected patients in Japan. Plos One (in press)

(6) Eguchi S, Takatsuki M, Soyama A, Hidaka M, Nakao K, Shirasaka T, Yamamoto M, Tachikawa N, Gatanaga H, Kugiyama Y, Yatsuhashi H, Ichida T, Kokudo N; Analysis of the Hepatic Functional Reserve,Portal Hypertension, and Prognosis of Patients With Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus Coinfection Through Contaminated Bllod Products in Japan. Transplanatation Proceedings 46: 736-738, 2014

(7) Eguchi S, Takatsuki M, Kuroki T; Liver transplantation for patients with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus co-infection: update in 2013. J Hepatobiliary Pancreat Sci 21(4): 263-8, 2014

(8) Takatsuki M, Soyama A, Eguchi S; Liver transplantation for HIV/hepatitis C virus co-infected patients. Hepatol Res 44(1): 17-21, 2014

(9) 夏田孔史，曽山明彦，高槻光寿，山口東平，虎島泰洋，北里周，足立智彦，黒木保，市川辰樹，中尾一彦，江口晋；HIV/HCV重複感染患者の肝障害病期診断におけるacoustic radiation force impulce(ARFI) elastography. 肝臓 111(4): 737-742, 2014

(10) Watanabe Y, Yamamoto H, Oikawa R, Toyota M, Yamamoto M, Kokudo N, Tanaka S, Arii S, Yotsuyanagi H, Koike K, Itoh F; DNA methylation at hepatitis B viral integrants is associated with methylation at flanking human genomic sequences. Genome Res pii: gr.175240.114, 2015(Epub ahead of print)

(11) Yamada N, Shigefuku R, Sugiyama R, Kobayashi M, Ikeda H, Takahashi H, Okuse C, Suzuki M, Itoh F, Yotsuyanagi H, Yasuda K, Moriya K, Koike K, Wakita T, Kato T; Acute hepatitis B of genotype H resulting in persistent infection. World J Gastroenterol 20: 3044-9, 2014

(12) Ikeda K, Izumi N, Tanaka E, Yotsuyanagi H, Takahashi Y, Fukushima J, Kondo F, Fukusato T, Koike K, Hayashi N, Tsubouchi H, Kumada H; Discrimination of fibrotic staging of chronic hepatitis C using multiple fibrotic markers. Hepatol Res 44: 1047-55, 2014

(13) Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsuhashi H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, Tanaka Y, Sugiyama M, Murata K, Masaki N, Mizokami M; Japanese AHB Study Group. Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults. Hepatology 59: 89-97, 2014

(14) Morifuji K, Matsumoto T, Kondoh T, Nagae M, Sasaki N, Miyahara H, Honda S, Tanaka G, Moriuchi H, Nakane H; The relationship between physical signs of aging and social functioning in persons with Down syndrome in Japan. Acta Medica Nagasakiensia 58: 113-118, 2014

(15) Iwanaga R, Honda S, Nakane H, Tanaka K, Toeda H, Tanaka G; Pilot study: Efficacy of sensory integration therapy for japanese children with high-functioning autism spectrum disorder. Occup Ther Int 21(1): 4-11, 2014

(16) 中根秀之；ICD-11プライマリ・ケア版の動向－新たな診断カテゴリ導入の可能性－．精神神経学雑誌 116(1): 61-69, 2014

(17) 貫井祐子，中根秀之；うつ病に対するプライマリケアの役割．精神医学 56(9): 753-762, 2014

(18) 中根秀之，中根允文；社会精神医学におけるDSMシステム．臨床精神医学 43増刊号：40-46, 2014

(19) Kuse N, Akahoshi T, Gatanaga H, Ueno T, Oka S, Takiguchi M; Selection of TI8-8V mutant associated with long-term control of HIV-1 by cross-reactive HLA-B*51:01-restricted cytotoxic T cells. Journal of Immunology 193(10): 4814-4822, 2014

(20) Mizushima D, Tanuma J, Dung T.N, Dung H.N, Trung V.N, Lam T.N, Gatanaga H, Kikuchi Y, Kinh V.N, Oka S; Low body weight and tenofovir use are risk factors for renal dysfunction in Vietnamese HIV-infected patients. A prospective 18-month observation study. Journal of Infection and Chemotherapy 20(12): 784-788, 2014

(21) Nishijima T, Kawasaki Y, Tanaka N, Mizushima D, Aoki T, Watanabe K, Kinai E, Honda H, Yazaki H, Tanuma J, Tsukada K, Teruya K, Kikuchi Y, Gatanaga H, Oka S; Long-term exposure to tenofovir continuously decrease renal function in HIV-1-infected patients with low body weight: results from 10 years of follow-up. AIDS 28(13): 1903-1910, 2014

(22) Nishijima T, Tsuchiya K, Tanaka N, Joya A, Hamada Y, Mizushima D, Aoki T, Watanabe K, Kinai E, Honda H, Yazaki H, Tanuma J, Tsukada K, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S, Gatanaga H; Single-nucleotide polymorphisms in the UDP-glucuronosyltransferase 1A-3' untranslated region are associated with atazanavir-induced nephrolithiasis in patients with HIV-1 infection: a pharmacogenetic study. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 69(12): 3320-3328, 2014

(23) Nishijima T, Gatanaga H, Teruya K, Tajima T, Kikuchi Y, Hasuo K, Oka S; Brain magnetic resonance imaging screening is not useful for HIV-1-infected patients without neurological symptoms. AIDS Research and Human Retroviruses 30(10): 970-974, 2014

(24) Watanabe K, Nagata N, Sekine K, Watanabe K, Igari T, Tanuma J, Kikuchi Y, Oka S, Gatanaga H; Asymptomatic intestinal amebiasis in Japanese HIV-1-infected individuals. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 91(4): 816-820, 2014

(25) Ishikane M, Watanabe K, Tsukada K, Nozaki Y, Yanase M, Igari T, Masaki N, Kikuchi Y, Oka S, Gatanaga H; Acute Hepatitis C in HIV-1 Infected Japanese Cohort: Single Center Retrospective Cohort Study. PLoS One 9(6): e100517, 2014

(26) Sun X, Fujiwara M, Shi Y, Kuse N, Gatanaga H, Appay V, Gao F.G, Oka S, Takiguchi M; Superimposed epitopes restricted by the same HLA molecule drive distinct HIV-specific CD8+ T cell repertoires. Journal of Immunology 193(1): 77-84, 2014

(27) Tsuchiya K, Hayashida T, Hamada A, Kato S, Oka S, Gatanaga H; Low raltegravir concentration in cerebrospinal fluid in patients with ABCG2 genetic variants. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 66(5): 484-486, 2014

(28) Tanuma J, Quang M.V, Hachiya A, Joya A, Watanabe K, Gatanaga H, Chau V.V.N, Chinh T.N, Oka S; Low prevalence of transmitted drug resistance of HIV-1 during 2008-2012 antiretroviral therapy scaling up in Southern Vietnam. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 66(4): 358-364, 2014

(29) Rahman A.M, Kuse N, Murakoshi H, Chikata T, Gatanaga H, Oka S, Takiguchi M; Raltegravir and elvitegravir-resistance mutation E92Q affects HLA-B*40:02-restricted HIV-1-specific CTL recognition. Microbes and Infection 16(5): 434-438, 2014

(30) Gatanaga H, Nishijima T, Tsukada K, Kikuchi Y, Oka S; Clinical importance of hyper-beta-2-microglobulinuria in patients with HIV-1 infection on tenofovir-containing antiretroviral therapy. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 65(4): e155-157, 2014

(31) Chikata T, Carlson M.J, Tamura Y, Borghan A.M, Naruto T, Hashimoto M, Murakoshi H, Le Q.A, Mallal S, John M, Gatanaga H, Oka S, Brumme L.Z, Takiguchi M; Host-specific adaptation of HIV-1 subtype B in the Japanese population. Journal of Virology 88(9): 4764-4775, 2014

b．研究成果刊行物 ..... 304 頁

(1) 患者が行うチェックチェック
(2) HIV/HCV 重複感染患者における C 型慢性感染の進行度評価ガイドライン
(3) 中高年血友病患者の診療にあたって PT・OT のためのハンドブック
(4) 薬害血友病患者の医療と福祉・介護の連携に関するハンドブック
(5) 療養先検討シート
(6) 【福祉・介護】情報収集シート、療養支援アセスメントシート
(7) 【医療】情報収集シート、療養支援アセスメントシート
(8) HIV 診療における精神障害 精神障害の診療治療のためのパッケージ
(9) 薬害血友病患者 診療チェックシート解説書

4）研究成果の刊行物・別刷

連載・私達の研究（141）

HIV感染血友病等患者の抱える諸問題と患者参加型研究の取り組み

Analyses and resolution of challenges to which HIV-infected hemophiliacs are facing, by a group study with participation of patients

木村　哲*

1978～1985年にかけて使用された非加熱血液凝固因子製剤によりHIV（ヒト免疫不全ウイルス）に感染した血友病等患者では，抗HIV薬の併用療法（ART）が可能となり，HIV感染症による予後は改善されたが，長期ARTによる副作用の問題と薬剤耐性ウイルス出現のリスクは残っており，その95%前後に及ぶ，HCV（C型肝炎ウイルス）重複感染による肝硬変，肝細胞がんの発症が深刻化している。血友病性関節症にともなう障害も加齢により悪化している。これらの障害を軽減するために組織された「血液凝固因子製剤によるHIV感染被害者の長期療養体制の整備に関する患者参加型研究」班（研究代表者・筆者）で行っている取り組みを中心に，私が関係してきた他の調査・研究の成果を，私なりに再解析した結果を交えて，感染者のおかれている状況を紹介した。

Key Words：血友病，非加熱血液凝固因子製剤，HIV/HCV重複感染，患者参加型研究

Ⅰ　はじめに

最近はMSM（men who have sex with men）間におけるHIV（ヒト免疫不全ウイルス）の伝播がクローズアップされているものの，わが国におけるHIV感染症をめぐる歴史の中で，HIVに汚染された非加熱血液凝固因子製剤（以下，非加熱製剤と略す）による血友病等（血友病および類縁疾患）患者の感染被害はとりわけ重要である。

1978年にわが国で米国産非加熱製剤の輸入販売が承認され，これがHIV/HCV（C型肝炎ウイルス）で汚染されていたために多くの血友病等患者に感染が広がった。感染のピークは1982～1983年頃にあったと推定される。

1985年に加熱製剤が使用されるようになってからは，在庫品が使われた事例を除き感染被害はなくなったものの，この間に血友病患者の約4割にHIVが感染し，その9割以上にHCVが感染したとされる。

1997年から抗HIV薬の併用療法（ART）がわが国でも可能となり，HIV感染症による予後は劇的に改善されたものの，ARTによる副作用の問題と薬剤耐性ウイルス出現のリスクは厳然として残っており，HCV感染による，肝硬変，肝不全，肝細胞がんの発症が深刻化している。特に重複感染者は長期にわたり，血友病，HIV感染，HCV感染の三重苦にさいなまれているため，医学的ケアに加え，精神的ケアも必要としている。

私自身が研究代表者を務めている厚労科研費補助金エイズ対策研究事業費による研究班「血液凝

*東京医療保健大学 学長／公益財団法人エイズ予防財団 理事長　Satoshi Kimura

固因子製剤によるHIV感染被害者の長期療養体制の整備に関する患者参加型研究」(以下，木村班と略す）の取り組みを中心に，私が関与している他の調査・研究班のデータを，私なりに再解析した結果を交えて，HIV感染血友病患者の抱える諸問題について述べてみたい。

Ⅱ　血友病等患者におけるHIVの感染状況の概要

HIV汚染非加熱製剤によるHIV感染の実態調査は1986年に組織された厚生科学研究費補助金による「HIV感染者発症予防・治療に関する研究」班（主任研究者：故 山田兼雄・聖マリアンナ医科大学小児科教授）によって開始された。これが多くの関係者の努力によって，曲折を経つつも途切れることなく，現在の厚労省委託事業（2001年に事業化）で公益財団法人エイズ予防財団（理事長：筆者）が行っている「血液凝固異常症全国調査」(運営委員長：瀧正志・聖マリアンナ医科大学小児科学教授）に受け継がれ，HIV非感染例を含め，長期にわたる貴重なデータが蓄積されている。これはわが国における最大の，しかももっとも長期にわたる血友病等患者のコホート調査と言える。

その最新の平成25年（2013年）度報告書[1]によると，血友病等患者では，1,432名がHIVに感染し，688名がすでに亡くなっている。この報告書の公表資料をもとに，輸入非加熱製剤（原材料を輸入し，国内で製剤化されたものを含む）を投与された可能性のある年齢層（本来は1986年以前生まれの患者を対象とすべきであるが，報告書の集計が5歳刻みであるため1988年以前生まれの患者とした）におけるHIV感染率を求めると23%となった（筆者計算）。

当初，HIV汚染非加熱製剤投与により血友病等患者の39%にHIVが感染したと報告された[2]。山田班の後継班である「HIV感染者発症予防・治療に関する研究班」(主任研究者：福武勝幸・東京医科大学臨床病理教授）では症例の重複報告を極力削除し，血友病A・Bに限定した解析では，1913年から1984年生まれまでの患者に感染者がみられ[3]，この区間における血友病A・B患者の感染率は36.3%となった（筆者計算）。

これらの報告に比べて，前記の23%という低い数値になった理由としては，調査が進むにつれて，製剤使用が少ない軽症例や，類縁疾患事例などHIV非感染例が報告されるようになったことがおもな要因と考えられるが，実際にはHIV感染のなかった，1987年，1988年生まれの患者も分母に含まれていることも関係している。

Ⅲ　血友病等患者におけるHCVの感染状況の概要

HCVの感染率については前記報告書では明らかでないが，この「血液凝固異常症全国調査」をもとに報告された論文では98%と報告されている[4]。

公益財団法人友愛福祉財団（理事長：筆者）の委託による「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」（調査研究班長：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）によると，平成17年（2005年）度のHIV感染血友病等患者コホート579名では92.4%がHCV抗体陽性であった[5]。このように，重複感染がほとんどの患者にみられることが大きな課題である。

HIV非感染例におけるHCVの感染率は「血液凝固異常症全国調査」の報告書の中では明らかでない。友愛/白阪班の調査ではHIV非感染例は調査の対象外である。したがって，HIV非感染例におけるHCVの感染率は不明と考えられるが，医療従事者における針刺し事例などではHCVはHIVより10倍近く感染率が高いこと[6]から，HIV/HCV汚染非加熱製剤を投与された場合は，HIV非感染であってもHCVに感染している頻度はかなり高いものと推定される。

MSM（men who have sex with men）
HCV（C型肝炎ウイルス）
HIV（ヒト免疫不全ウイルス）
ART（抗HIV薬の併用療法）

Ⅳ HIV感染血友病等患者のための患者参加型研究班

HIV感染血友病等患者では，HCVの重複感染による肝機能の低下，長期にわたる抗HIV療法に起因する副作用，療養の長期化による高齢化にともなう日常生活上の制約が深刻化してきているが，これらの問題を抱えた感染者が全国に散在し，継続的通院が困難で孤立している事例も少なくない。

このような状況を打開するため，2010年に厚労科研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」班（研究代表者：山下俊一・長崎大学大学院原研医療教授）がスタートし，2012年から筆者に引き継がれ，「血液凝固因子製剤によるHIV感染被害者の長期療養体制の整備に関する患者参加型研究」班（木村班）として再出発した。

HIV感染血友病等患者が抱えている諸問題を知るために木村班には，研究分担者としてHIV感染血友病等患者の支援団体である「はばたき福祉事業団」（理事長：大平勝美，事務局長：柿沼章子）が加わっており，全国のHIV感染血友病等患者の健康状態・日常生活の実態についての訪問・聞き取り調査を中心に，調査・解析してきた（研究分担者：柿沼章子，データベース化：田中純子・広島大学大学院疫学・疾病制御学教授）。

質的分析により，患者が抱える困難の類型では頻度の高いものから順に，「日常活動動作の困難」，「支援基盤の脆弱性」，「困難の表出の自己抑制」，「医療情報格差」，「生きる喜びの減退」等が抽出された[7]。

もっとも頻度の高かった「日常活動動作の困難」をさらにWHOのICF（International Classification of Functioning）スコアのコアセット7項目（各項目スコア0＝障害なし～スコア4＝まったく不能）を用いて解析すると，日常生活への負荷は，「痛みの感覚」，「活力・欲動の低下」，「歩行の困難性」，「日課の遂行困難性」などで高いことが示された（表1）[8]。この調査では88名中44名（50%）がスコア10以上を示し，日常生活機能の障害が強い状態であることも明らかにされた（図1）。特に，無職患者38名（43.2%）のICFスコアが著しく高く（平均15.7：範囲13.9～17.5），生活機能低下のために就労できていない状況が推定された[8]。

表1　HIV感染血友病患者のWHO/ICFスコアに及ぼす各因子の負荷量

コアセット7項目	各因子の負荷量
痛みの感覚	0.884
活力・欲動の機能	0.859
歩行	0.815
日課の遂行	0.807
情動機能	0.804
移動	0.773
職業	0.473

痛み，活力・欲動の低下，歩行困難が大きく関与している。痛みの軽減，歩行能力改善のための装具やリハビリテーションが必要と思われる。

HIV：ヒト免疫不全ウイルス，ICF：International Classification of Functioning

（文献8より）

多変量解析で血友病による日常生活や通院の支障があると，精神的健康が不良になりやすいという傾向も認められ，出血や拘縮による関節の痛みの軽減や，リハビリテーションによる歩行・日課遂行能力の改善等の対策が，精神面の改善にも有効であることが裏づけられた。

Ⅴ C型肝炎の状況－死因との関連

既述のように，HIV感染血友病等患者の95%前後がHCVに重複感染している。木村班の研究分担者：照屋勝治氏（国立国際医療研究センター・ACC病棟医長）が平成25年（2013年）度に行った全国の拠点病院の調査では，把握できた

ICF（International Classification of Functioning）

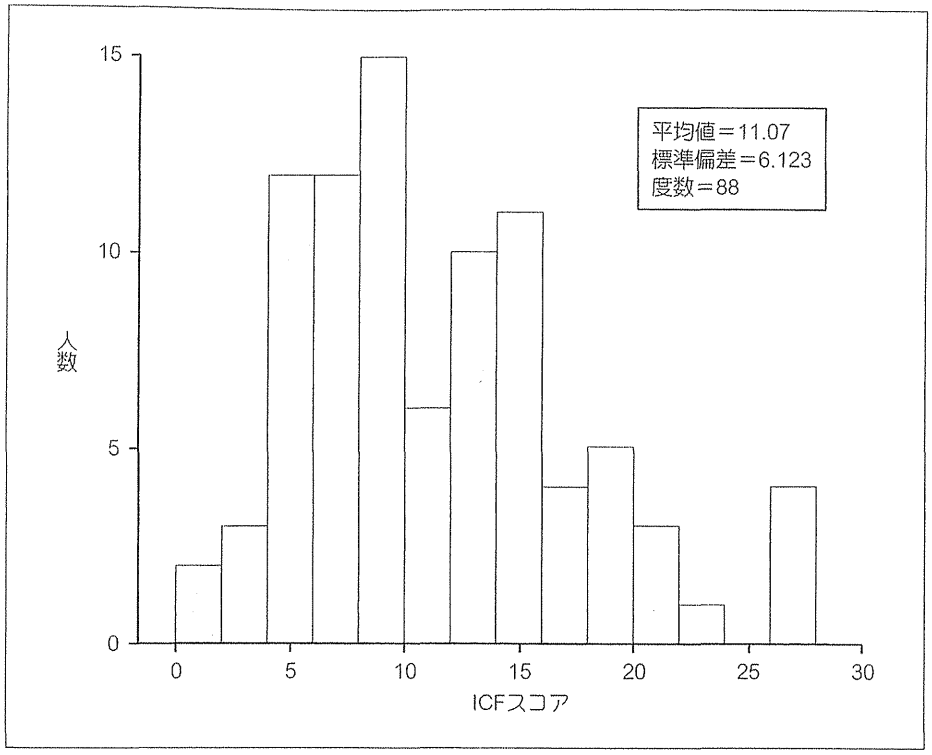


図1　HIV 感染血友病患者の WHO/ICF スコアによる生活機能評価（n ＝ 88）
ちょうど 50%（44 名）がスコア 10 以上を示し，生活機能障害が強い状態にある。
HIV：ヒト免疫不全ウイルス，ICF：International Classification of Functioning
（文献８より）

HIV/HCV 重複感染血友病患者 430 名（全国の HIV/HCV 重複感染血友病等患者のおよそ 60% に相当）のうち半数強（226 名）で，HCV 感染が自然治癒（65 名），もしくは IFN（インターフェロン）療法で治癒（161 名）していたが，残る約半数（199 名）では HCV-RNA が陽性で，133 例が慢性肝炎（うち 108 名が活動性），66 例が肝硬変で，このうち 10 例が肝細胞がん保有例であるなど，深刻な状況であることが示された（分類不明 5 名）[8]。HCV 感染が持続している患者では，IFN 療法が無効であったり，血小板数の低下や年齢から IFN が使えない事例が多く，最近開発されつつある経口抗 HCV 薬（Direct Acting Agents：DAA）による IFN を使わない治療に期待が高まっている（後述）。

先に引用した「血液凝固異常症全国調査」の平成 25 年（2013 年）度報告書[1]では，HIV 感染血液凝固異常症患者 1,432 名のうち，これまでに 688 名が亡くなっている。その死因に，AIDS 指標疾患が含まれている症例が 409 名，重篤な肝疾患（肝硬変，肝不全，肝細胞がん）が含まれている症例が 193 名（相互の重複あり）で，その推移は**図2**に示すとおりである。**図2**から明らかなように，AIDS 指標疾患を含む死亡は ART が可能になった 1997 年以降，急速に減少したが，重篤な肝疾患を含む死亡は 1989 年以降，やや増加した状態が続いている。

「血液凝固異常症全国調査」では HIV 感染血液凝固異常症患者の死因は 1983 年（昭和 58 年）から集計されているが，HIV 非感染血液凝固異常症患者における死亡については 1997 年以降しか調査されていない。そこで，両群とも 1997 年以

IFN（インターフェロン）　DAA（Direct Acting Agents；経口抗 HCV 薬）