

Genotype 1 に関しては治療前 HCV-RNA の中央値は 6.1 (log IU/mL) であった。HCV RNA の消失時期は治療開始 2 週後 (2 週):4 例、4 週:15 例、8 週:6 例 であった (残りの 3 例は治療開始から日が浅く、消失時期の判定ができなかった)。8 週で初めて HCV RNA が消失した 6 例は 4 週時点での HCV RNA は検出限界未満であり、抗ウイルス効果は良好であった。14 例が投与終了しており、全例 HCV RNA は消失している。SVR4 (5/5)、SVR12 (1/1) は共に 100%である。

Genotype 2 に関しては治療前 HCV-RNA の中央値

は 6.6 (log IU/mL) であった。HCV RNA の消失時期は治療開始 2 週後 (2 週):1 例、4 週:3 例、8 週:1 例 であった (。8 週で初めて HCV RNA が消失した例も Genotype 1 同様 4 週時点での HCV RNA は検出限界未満であり、抗ウイルス効果は良好であった。3 例が投与終了しており、全例 HCV RNA は消失している。SVR4 (3/3)、SVR12 (2/2) は共に 100%である。

治療前に比べて ALT が 2 倍以上に上昇したのは 1 例 (治療開始 8 週後の ALT が前値の 69 IU/L から 142 IU/L に上昇) のみであった。また他に特記すべ

表 1 HCV RNA の推移

Number	HCV RNA	2w	4w	8w	12w	p 4w	p 12w
GT1-1	7.2		<1.2				
GT1-2	7		ND				
GT1-3	6.9	2.1	ND	ND			
GT1-4	6.7	<1.2	<1.2	ND	ND	ND	
GT1-5	6.7	2.8					
GT1-6	6.7						
GT1-7	6.6	2.3					
GT1-8	6.5	ND	ND	ND	ND		
GT1-9	6.5		<1.2	ND	ND		
GT1-10	6.4	1.9 (+)	<1.2	ND	ND	ND	
GT1-11	6.4		ND	ND	ND		
GT1-12	6.4		ND				
GT1-13	6.4	1.9	ND	ND	ND	ND	
GT1-14	6.1		ND	ND	ND		
GT1-15	6.1	1.3	ND	ND	ND		
GT1-16	6.1	ND	ND	ND			
GT1-17	6.0	1.6 (+)	<1.2	ND	ND	ND	
GT1-18	6		ND	ND			
GT1-19	6		ND	ND	ND		
GT1-20	5.9	ND	ND	ND	ND		
GT1-21	5.9		<1.2	ND			
GT1-22	5.9	ND	ND	ND	ND	ND	ND
GT1-23	5.7						
GT1-24	5.4		ND				
GT1-25	5.4		ND				
GT1-26	5.4	<1.2					
GT1-27	5.1		ND	ND	ND		
GT1-28	4.9		<1.2	ND	ND		
GT2-1	7.4	2.1	<1.2	ND	ND	ND	
GT2-2	6.7		ND	ND			
GT2-3	6.6	1.7	ND				
GT2-4	6.1	1.6	ND	ND	ND	ND	ND
GT2-5	5.5	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ND: not detectable

き副反応は認めず、全例が治療の継続が可能であった。

D. 考察

DAA の登場は HIV/HCV 重複感染症の治療に対する考え方を一変させた。HCV 感染症に対する DAAs 併用療法の効果は HIV の合併感染の有無にかかわらず高く、欧米では HIV の感染により治療を変える必要はないと言われ始めている。

欧米の成績からは HIV/HCV 重複感染者に対する DAAs 併用療法の安全性は高いと考えられる。しかしながら日本の患者は進展した肝疾患を有するのに加え、高齢のため合併症や併用薬が色々とあり、日本人の成績をまとめる必要があると考えられる。このため今回のような臨床研究を行うこととした。

現時点では治療効果も高く、治療効果判定が可能だった症例は全例 SVR4/SVR12 を達成している。ALT の上昇を含め、特記すべき副反応もない。

E. 結論

HIV 感染合併 genotype 1, 2 型の C 型慢性肝疾患に対するソホスブピルの投与は安全性に問題なく実施できており、抗ウイルス効果は良好である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 1) Wakabayashi Y, Okugawa S, Tatsuno K, Ikeda M, Misawa Y, Koyano S, Tsuji E, Yanagimoto S, Hatakeyama S, Moriya K, Yotsuyanagi H. *Scedosporium prolificans* Endocarditis: Case Report and Literature Review. *Intern Med.* 2016;55:79-82.
- 2) Saito M, Hatakeyama S, Wakabayashi Y, Yanagimoto S, Takemura T, Yotsuyanagi H. A pathologically proven case of adult-onset HIV-related lymphocytic interstitial pneumonia with acute exacerbation treated with steroid and antiretroviral therapy. *J Infect Chemother.* 2015;21:868-72.
- 3) Okushin K, Tsutsumi T, Enooku K, Fujinaga H, Kado A, Shibahara J, Fukayama M, Moriya K, Yotsuyanagi H, Koike K. The intrahepatic expression levels of bile acid transporters are inversely correlated with the histological progression of nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol.* 2015. [Epub ahead of print]
- 4) Ito K, Yotsuyanagi H, Sugiyama M, Yatsuhashi H,

Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Tanaka Y, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, Korenaga M, Murata K, Masaki N, Koike K, Mizokami M; Japanese AHB and CHB Study Group. Geographic distribution and characteristics of genotype A hepatitis B virus infection in acute and chronic hepatitis B patients in Japan. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015 Jun 25. doi: 10.1111/jgh.13030. [Epub ahead of print]

- 5) Sato M, Hikita H, Hagiwara S, Sato M, Soroida Y, Suzuki A, Gotoh H, Iwai T, Kojima S, Matsuura T, Yotsuyanagi H, Koike K, Yatomi Y, Ikeda H. Potential associations between perihepatic lymph node enlargement and liver fibrosis, hepatocellular injury or hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis B virus infection. *Hepatol Res.* 2015;45:397-404.
- 6) 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.* 2015;25:328-37.
- 7) Okushin K, Takahashi Y, Yamamichi N, Shimamoto T, Enooku K, Fujinaga H, Tsutsumi T, Shintani Y, Sakaguchi Y, Ono S, Kodashima S, Fujishiro M, Moriya K, Yotsuyanagi H, Mitsushima T, Koike K. *Helicobacter pylori* infection is not associated with fatty liver disease including non-alcoholic fatty liver disease: a large-scale cross-sectional study in Japan. *BMC Gastroenterol.* 2015 Feb 19;15:25. doi: 10.1186/s12876-015-0247-9.
- 8) Hashimoto H, Hatakeyama S, Yotsuyanagi H. Development of cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome 41 months after the initiation of antiretroviral therapy in an AIDS patient. *AIDS Res Ther.* 2015 Sep 30;12:33. doi: 10.1186/s12981-015-0075-6. eCollection 2015.
- 9) 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 coinfecting hemophiliacs and HCV monoinfected patients in Japan. *PLoS One.* 2015 Mar 6;10(3):e0119145.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

HIV感染合併Genotype 3型のC型慢性肝疾患に対する Sofosbuvir・Ribavirin 併用24週治療成績 —中間報告—

研究分担者

三田 英治 独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター 消化器内科

研究協力者

石田 永 独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター 消化器内科

西尾公美子 独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター 消化器内科

石原 朗雄 独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター 消化器内科

研究要旨

血液製剤で HIV 及び genotype 3 型の HCV に重複感染した血友病患者 4 名に対し、Sofosbuvir 400mg と weight-based Ribavirin を 24 週間投与した。全例 ART が施行されており、治療前の HCV-RNA (log IU/mL) はそれぞれ 6.8、6.7、5.5、5.1 であった。全例 8 週目には HCV-RNA が陰性化し、以後 24 週目の治療終了まで持続陰性であった。しかし、1 例だけ終了 4 週後に再燃している。現在も終了後の経過観察中である。明らかな副作用はなく、Ribavirin による貧血のために減量することもなかった。

A. 研究目的

血液製剤で HIV (human immunodeficiency virus) 及び HCV (hepatitis C virus) に重複感染した血友病患者の長期予後を考えるとき、日本ではまれな genotype である 3 型症例の治療方法が課題となっている。もともとインターフェロン (interferon、以下 IFN) 治療に対する genotype 3 型の反応性は決して悪くない。実際、当科でも Pegylated IFN (以下 Peg-IFN)・Ribavirin (以下 RBV) 併用療法で半数以上の患者がウイルス学的持続陰性化 (sustained virological response、以下 SVR) を達成できている。しかし、Peg-IFN・RBV にプロテアーゼ阻害剤 (protease inhibitor、以下 PI) を加えた 3 剤併用療法では成績の向上は認められない。Genotype 3 型は *in vitro* でも PI に対する反応性が悪いことが示されている。本邦でも genotype 1 型に対し 2014 年に Asunaprevir・Daclatasvir (以下 DCV) 併用 24 週治療、2015 年に Sofosbuvir (以下 SOF)・Ledipasvir 併用 12 週治療が認可され、genotype 2 型に対し SOF・RBV 併用 12 週治療が認可された。しかし、genotype 3 型は治験対象外で、genotype 2 型に準じた SOF・RBV 併用療法が日本では現実的な対応であった。しかし、欧米の報告で、genotype 3 型に対する SOF・RBV 併用療

法は 12 週間では不十分で 24 週治療が推奨されている。

今回、我々は血液製剤で HIV 及び genotype 3 型の HCV に重複感染した血友病患者 4 人に対し、SOF・RBV 併用 24 週治療を行う機会を得た。本研究はその有効性と安全性を検討することが目的である。

B. 研究方法 (倫理面への配慮)

対象は当科に通院中の血友病患者で、SOF 400mg/日 (ソバルディ® 400mg 錠を 1 日 1 回)、RBV 600mg/日 (体重 60kg 未満) もしくは 800mg/日 (体重 60kg 以上 80kg 未満) (コペガス® 200mg 錠を 1 日 3 錠もしくは 4 錠) を投与した。RBV の減量基準は添付文書にしたがった。腎機能が保たれていることなど、投薬は両剤の添付文書を遵守し、併用禁忌薬及び併用注意薬の内服はないものとした。

HCV-RNA の測定は、投与前、1 週目、2 週目、4 週目、以降は 4 週毎とし、治療終了後は 4 週後、12 週後とした。研究計画書は当院の倫理委員会で承認を受け、成績・安全性を公表することに関しても治療対象 4 名の同意を得ている。

C. 研究結果

対象 4 名は全員血友病 A であった。背景、経過を個別に記述する。

Pt. A : 40 歳、男性。Genotype 3a 型、BMI 19.4、前治療は他の医療機関で Peg-IFN・RBV 併用療法を

行ったが、non responder であった。IL (interleukin) -28B の SNP (single nucleotide polymorphism) は測定されていない。臨床診断は代償性肝硬変で、治療の約 1 年前に肝細胞癌を初発し、ラジオ波焼灼術を施行。以降、再発を認めていない。

<表 1 Pt. A の導入時の血液検査成績>

<u>Peripheral Blood</u>			<u>Biochemistry</u>			<u>Tumor Marker</u>		
RBC	539	x 10 ⁴ /μL	T-Bil	1.2	mg/dL	AFP	18	ng/mL
Hb	12.6	g/dL	AST	73	U/L	PIVKA-II		
Ht	42.0	%	ALT	54	U/L		20	mAU/mL
WBC	2,200	/μL	ALP	633	U/L			
CD4	337	/μL	γ-GTP	86	U/L			
Plt	6.1	x 10 ⁴ /μL	TP	7.3	g/dL	<u>Viral Marker</u>		
			Alb	3.1	g/dL	HCV-RNA		
			BUN	10	mg/dL		5.5	log IU/mL
			Cre	0.46	mg/dL	HIV-RNA		
			eGFR	157	mL/min		(-)	
			FBS	111	mg/dL			

Pt. B : 53 歳、男性。Genotype 3a 型、BMI 18.2、IL-28B の SNP は major homo. であったが、前治療の Peg-IFN・RBV 併用療法では 12 週目に HCV-RNA が陰性化し、48 週間治療したが relapser であった。

臨床診断は代償性肝硬変で、前治療の IFN 治療前に血小板数増加を期待して腹腔鏡下摘脾術を受けている。また大学病院に肝移植の登録をしている。

<表 2 Pt. B の導入時の血液検査成績>

<u>Peripheral Blood</u>			<u>Biochemistry</u>			<u>Tumor Marker</u>		
RBC	450	x 10 ⁴ /μL	T-Bil	1.4	mg/dL	AFP	5	ng/mL
Hb	13.6	g/dL	AST	90	U/L	PIVKA-II		
Ht	42.3	%	ALT	89	U/L		16	mAU/mL
WBC	8,400	/μL	ALP	190	U/L			
CD4	497	/μL	γ-GTP	63	U/L			
Plt	14.8	x 10 ⁴ /μL	TP	7.7	g/dL	<u>Viral Marker</u>		
			Alb	4.1	g/dL	HCV-RNA		
			BUN	13	mg/dL		6.8	log IU/mL
			Cre	0.68	mg/dL	HIV-RNA		
			eGFR	95	mL/min		(-)	
			FBS	96	mg/dL			
<u>Coagulation Test</u>								
PT	96	%						

全員 ART を受けており、その内容は

Pt. A：RAL + FTC/TDF

Pt. B：ETR + RAL + MVC

Pt. C：ETR + RAL + 3TC

Pt. D：ETR + RAL + FTC/TDF

であった。全例、治療終了4週目までのフォローが終了しており、1例だけ再燃を認めた(図1)。血液製剤を介してHCVに感染したケースでは、単一の genotype だけではなく、minor clone を含んだ mixed genotype に感染していることがある。再燃した Pt. C の genotype は研究室レベルでの詳細な genotype の解析は行っていない。しかし、簡易法(モニターゲノタイプ)では、SOF・RBV 併用療法前も、再燃後も genotype 3a という結果を得ており、もともとあったウイルスが再燃したものと考えられる。再燃はしたものの、ALT 値上昇は認めず、慎重に経過観察を続けている。

経過中、全例で RBV による溶血性貧血は認めなかった。また、それ以外の副作用も認めなかった。

D. 考察

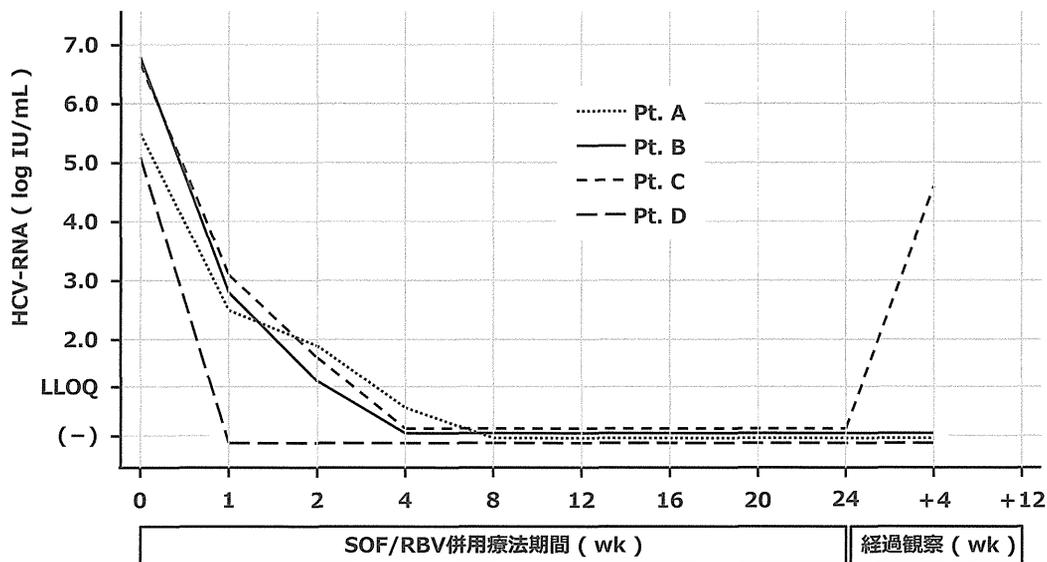
SOF・RBV 併用療法の HIV/HCV 重複感染患者に対する有効性はすでに報告されており(Sulkowski MS, et al. JAMA 2013;310;804-11、Molina JM et al. Lancet 2015;385;1098-106)、その中で genotype 3 型に対しては 12 週間では不十分で 24 週間の治療期間が必要であると報告している。今回、我々は治療選択として、(1) 治療待機、(2) SOF・RBV 併用療法、(3)

SOF・DCV 併用療法を考えた。SOF・DCV 併用療法の有効性が SOF・RBV 併用療法を上回る可能性は想定されたものの(Wyles DL, et al. N Engl J Med. 2015;373;714-25、Poordad F, et al Hepatology 2016, in press、Swallow E, et al. Clin Ther. 2016, in press)、DCV の資金、off-label ゆへの賠償保険の問題などを考慮し、今回 SOF・RBV 併用療法を選択した。また将来的により SVR の高い治療法の確立が予想されるため、早急に治療の導入が必要と考えられる症例に限った。その結果、終了4週目の時点で1例の再燃を認めたものの、24 週間の治療は安全に実施でき、有効性も報告通りに期待できるものと考えられた。

一般的に肝病変が進行していると、IFN 治療及び IFN フリー治療ともに SVR が得られにくい。再燃した Pt. C は腹水こそないものの、食道静脈瘤からの吐血で内視鏡的治療を行った既往歴を有する進行した肝硬変であり、このことが SVR の得られなかった一因と考える。肝病変が進行していた場合、治療期間の延長などを今後検討すべきである。

E. 結論

HIV 感染合併 genotype 3 型の C 型慢性肝疾患に対する SOF・RBV 併用 24 週治療は小規模の検討ながら、安全性に問題はなく実施でき、有効性の期待できるものであった。



<図1 全例の HCV-RNA の推移>
 ※ LLOQ、lower limit of quantitation

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 1) Imanaka K, Ohkawa K, Tatsumi T, Katayama K, Inoue A, Imai Y, Oshita M, Iio S, Mita E, Fukui H, Yamada A, Hijioka T, Inada M, Doi Y, Suzuki K, Kaneko A, Marubashi S, Fukui YI, Sakamori R, Yakushijin T, Hiramatsu N, Hayashi N, Takehara T, Forum OL. Impact of branched-chain amino acid supplementation on the survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib; a multicenter retrospective cohort study. *Hepatol Res.* 2016 *in press*.
- 2) Okanoue T, Shima T, Hasebe C, Karino Y, Imazeki F, Kumada T, Minami M, Imai Y, Yoshihara H, Mita E, Morikawa T, Nishiguchi S, Kawakami Y, Nomura H, Sakisaka S, Kurosaki M, Yatsushashi H, Oketani M, Kohno H, Masumoto A, Ikeda K, Kumada H. Long-term follow-up of peginterferon- α -2a treatment of HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B patients in phase II and III studies. *Hepatol Res.* 2016 *in press*.
- 3) Tahata Y, Hiramatsu N, Oze T, Morishita N, Harada N, Yamada R, Yakushijin T, Mita E, Hagiwara H, Yamada Y, Ito T, Hijioka T, Inada M, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Inoue A, Imai Y, Irishio K, Kato M, Hikita H, Sakamori R, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Hamasaki T, Hayashi N, Takehara T. The impact of an inosine triphosphate pyrophosphatase genotype on bilirubin increase in chronic hepatitis C patients treated with simeprevir, pegylated interferon plus ribavirin. *J Gastroenterol.* 2016 *in press*.
- 4) Ito K, Yotsuyanagi H, Sugiyama M, Yatsushashi H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Tanaka Y, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, Korenaga M, Murata K, Masaki N, Koike K, Mizokami M; Japanese AHB and CHB Study Group. Geographic distribution and characteristics of genotype A hepatitis B virus infection in acute and chronic hepatitis B patients in Japan. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016 *in press*.
- 5) Yoshio S, Sugiyama M, Shoji H, Mano Y, Mita E, Okamoto T, Matsuura Y, Okuno A, Takikawa O, Mizokami M, Kanto T. Indoleamine-2,3-dioxygenase as an effector and an indicator of protective immune responses in patients with acute hepatitis B. *Hepatology.* 2016 Jan;63(1):83-94.
- 6) Migita K, Jiuchi Y, Furukawa H, Nakamura M, Komori A, Yasunami M, Kozuru H, Abiru S, Yamasaki K, Nagaoka S, Hashimoto S, Bekki S, Yoshizawa K, Shimada M, Kouno H, Kamitsukasa H, Komatsu T, Hijioka T, Nakamuta M, Naganuma A, Yamashita H, Nishimura H, Ohta H, Nakamura Y, Ario K, Oohara Y, Sugi K, Tomizawa M, Sato T, Takahashi H, Muro T, Makita F, Mita E, Sakai H, Yatsushashi H. Lack of association between the CARD10 rs6000782 polymorphism and type 1 autoimmune hepatitis in a Japanese population. *BMC Res Notes.* 2015 Dec 12;8(1):777.
- 7) Migita K, Komori A, Kozuru H, Jiuchi Y, Nakamura M, Yasunami M, Furukawa H, Abiru S, Yamasaki K, Nagaoka S, Hashimoto S, Bekki S, Kamitsukasa H, Nakamura Y, Ohta H, Shimada M, Takahashi H, Mita E, Hijioka T, Yamashita H, Kouno H, Nakamuta M, Ario K, Muro T, Sakai H, Sugi K, Nishimura H, Yoshizawa K, Sato T, Naganuma A, Komatsu T, Oohara Y, Makita F, Tomizawa M, Yatsushashi H. Circulating microRNA Profiles in Patients with Type-1 Autoimmune Hepatitis. *PLoS One.* 2015 Nov 17;10(11):e0136908.
- 8) Sakakibara Y, Nakazuru S, Yamada T, Iwasaki T, Iwasaki R, Ishihara A, Nishio K, Ishida H, Kodama Y, Mita E. Anaplastic lymphoma kinase-negative anaplastic large cell lymphoma with colon involvement. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2015 Oct;29(7):345-6.
- 9) Yamada R, Hiramatsu N, Oze T, Morishita N, Harada N, Yakushijin T, Iio S, Doi Y, Yamada A, Kaneko A, Hagiwara H, Mita E, Oshita M, Itoh T, Fukui H, Hijioka T, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Kato M, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kasahara A, Hamasaki T, Hayashi N, Takehara T; Osaka Liver Forum. Impact of alpha-fetoprotein on hepatocellular carcinoma development during entecavir treatment of chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol.* 2015 Jul;50(7):785-94.
- 10) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Yamada R, Harada N, Morishita N, Oshita M, Mita E, Ito T, Inui Y, Inada M, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Kato M, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kasahara A, Hayashi N, Takehara T. The real impact of telaprevir dosage on the antiviral and side effects of telaprevir, pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C patients with HCV genotype 1. *J Viral Hepat.* 2015 Mar;22(3):254-62.
- 11) Asazawa H, Kamada Y, Takeda Y, Takamatsu S, Shinzaki S, Kim Y, Nezu R, Kuzushita N, Mita E, Kato M, Miyoshi E. Serum fucosylated haptoglobin

in chronic liver diseases as a potential biomarker of hepatocellular carcinoma development. Clin Chem Lab Med. 2015 Jan;53(1):95-102.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

HIV/HCV 重複感染の肝病態推移に関する理論疫学的研究

研究分担者

田中 純子 広島大学 大学院医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御学 教授

研究協力者

大久 真幸 広島大学 大学院医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御学 助教

研究要旨

HIV/HCV 重複感染患者からの肝病態推移を予測するため、HIV/HCV 重複感染者の診療情報をもとに、肝病態の推移（肝癌累積罹患率等）を推定する。肝病態推移を予測するため、数理疫学的手法である離散時間有限 Markov モデル適用した。2000 - 2015 年 7 月 30 日の期間に ACC、名古屋大学、広島大学、東京医大、長崎医療センターに受診・入院中の HIV/HCV 重複感染者 308 例を対象とした。

各協力医療施設における臨床データを収集してデータベース化し、クレンジングを行った。年病態推移確率を算出するために必要な観察開始日、観察終了日、病態が変化した日の記入漏れや整合性を確認した。また、病態を判断するために必要な情報（検査値）等を確認した。検査値は時期による変動があり、検査値から単純に病態を判断した場合、病態進退が頻繁に起こる例もあるため、病態の判断に調整が必要である事が分かった。

A. 研究目的

HIV/HCV 重複感染患者からの肝病態推移を予測するために HIV/HCV 重複感染者の診療情報をもとに、肝病態の推移（肝癌累積罹患率等）を推定する。

B. 研究方法

1. 解析対象

2000 - 2015 年 7 月 30 日の期間に ACC、名古屋大学、広島大学、東京医大、長崎医療センターに受診・入院中の HIV/HCV 重複感染者 308 例を対象とした。機関別対象数を表 1 に示す。

表 1 機関別対象数

機関名	対象数
ACC	174
名古屋大学	24
広島大学	20
東京医大	67
長崎医療センター	23
合計	308

2. 解析方法

肝病態推移を予測するため、数理疫学的手法である離散時間有限 Markov モデル適用した。このモデルでは 5 つの肝病態（無症候性キャリア・慢性肝炎・肝硬変・肝がん・キャリアからの離脱）を設定し、5 つの病態間を年病態推移確率 p で推移するものとした（図 1）。

肝病態の定義はそれぞれ、無症候性キャリア：ALT 正常（男性 30IU/L 以下、女性 19IU/L 以下）かつ血小板 10 万以上、CH：無症候性キャリア、肝硬変の定義に当てはまらないもの、LC：血小板 10 万未満、HCC：診断により判定とした。

各協力医療施設から提供された臨床データをデータベース化し、臨床データを元に 1 年病態推移確率を算出して累積罹患率を予測する。本年は精確に集計するためのデータクレンジングを行った。

データは連結可能匿名化されており、対応表ははばたき福祉事業団が管理している。

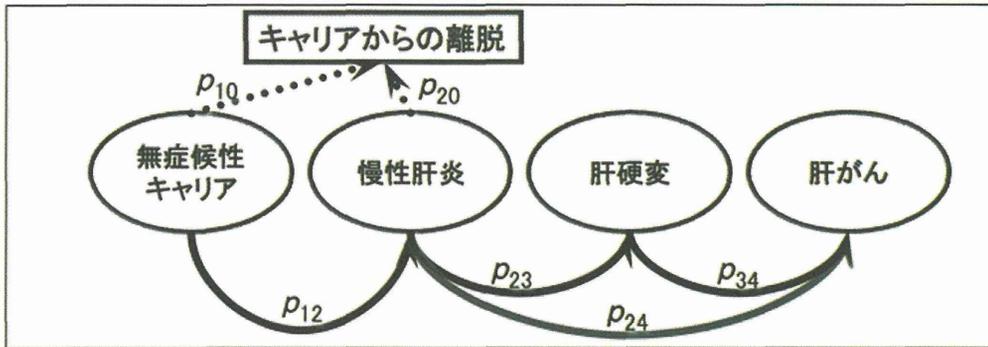


図 1 Markov モデルで設定した 5 つの病態

C. 研究結果、D. 考察

各協力医療施設における臨床データを収集してデータベース化し、クレンジングを行った。年病態推移確率を算出するために必要な観察開始日、観察終了日、病態が変化した日の記入漏れや整合性を確認した。また、病態を判断するために必要な情報（検査値）等を確認した。検査値は時期による変動があり、検査値から単純に病態を判断した場合、病態進退が頻繁に起こる例もあるため、病態の判断に調整が必要である事が分かった。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

血友病性関節症等のリハビリテーション技法に関する研究

研究分担者

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

研究協力者

小町 利治、藤田 琢磨、菅生 堅太郎、水口 寛子、吉田 渡
国立国際医療研究センター リハビリテーション科

研究要旨

血友病患者における患者参加型リハビリテーション技法の普及の一環として、①東北地方における啓発活動を行い、好評を得た。また、②第三回にあたる運動器検診会を実施し、28名の結果から、血友病患者は若くても筋力低下・関節可動域の低下などの運動器の障害を有し、歩行速度が遅く、速足になっても歩行速度の増加が少ないことが明らかとなった。また、肘の可動域制限などによるADL障害、IADL障害があり、移動能力低下と併せて、活動および参加の制約があることが明らかとなった。有職者であっても、病名非公表のため、障害に対する適切な配慮が受けられない症例が一定数いることもわかった。さらに③外来における低頻度の理学療法士による指導の効果を検証する前向きクロスオーバー研究を開始した。

A. 研究目的

初年度に我々は、包括外来受診症例のまとめから、中高年血友病症例においては、既存の運動障害 + 経年的負担 + 家族の変化・職業関連の負担増による運動器障害が顕在化しつつあることを報告した。また、これらの症例においては、運動器障害に対する病態認識や、製剤に対する考え方の変革、生活と関節保護の折衷案の模索などが必要で、当事者との共同作業が重要と考え、「出血予防」として受け入れやすい装具からスタートする患者参加型診療システムを提案した。

翌年、我々は、他班の協力も得て、患者参加型診療システムの一環として、運動器検診会を実施した。これは参加者にとっては①運動機能の把握、②疾患や療養知識の積極的な取得、③相互交流の機会となり、研究班としては、①運動器障害実態の把握、②今後必要な全国で測定可能な測定項目の検討材料、③効率的で有効な患者教育・患者支援方法としての集団運動器検診方法の検討、④将来の均霑化のための理学療法士教育の一環、を意図したものである。身体機能計測結果からは、下肢に高頻度で重度な関節可動域制限や筋力低下が生じていること、上肢に

も障害が存在すること、加齢による筋力の低下が健常者よりも顕著であること、50代以降に歩幅が狭くなり歩行速度が低下する傾向にあること、歩行の動揺性が高く歩行効率が不良であることがわかった。また参加した患者および理学療法士のアンケートの結果から、運動器検診会が双方に有用であることがわかった。

そして昨年、①装具を中心とした参加型医療の継続、②運動器検診会の第二回目の開催、③血友病患者のリハビリテーション技法の普及のためのツールとしての、HIV感染血友病患者の診療にあたる理学療法士・作業療法士向けの冊子を作成した。

なお、本研究課題は血友病患者へのリハビリテーション技法の研究である。リハビリテーション技法とは単に、訓練項目・体操方法を指すのではないし、リハビリテーションとは単に、療法士が1対1で訓練することのみを指すのではない。本研究で目指すべきは、効率的で実現可能な、包括的な介入方法すべてを網羅したものであると考えている。

- 本年は、下記のような研究を行ったので報告する。
- ① 均霑化活動の一環として、東北地区啓発活動を実施した。
 - ② 3年目となる運動器検診会を実施し、データ収集

を行うとともに、患者参加型で、長期療養や機能維持について考える場として活用した。

- ③ 血友病症例の機能低下予防としての外来訓練指導の効果を検証するために、クロスオーバー介入試験を計画し、実施を開始した。

B. 研究方法 (倫理面への配慮)

① 東北地区啓発活動については、患者会であるはばたき福祉事業団、および、仙台医療センター、当院 ACC の協力を得て、仙台医療センターで患者会として実施した。

② 運動器検診会は昨年同様、当院 ACC と患者会であるはばたき福祉事業団の協力を得て、患者会事業の一環として行い、その運動器検診会におけるデータ収集・解析研究については、当院倫理委員会の承認を得た (承認番号 NCGM-G-001827-00)。運動器検診会当日、参加者に個別に、匿名化し、個人情報保護を徹底した上で調査結果を公表することについて書面にて説明し同意を得た。

③ 血友病の外来リハビリテーションの効果を検証するためのクロスオーバー介入試験を計画し、当院の倫理委員会の承認を得た (承認番号 NCGM-G-001864-00)。

クロスオーバー試験の目的は、低頻度の専門家の外来における指導による運動機能低下予防効果の検証である。仮説は、単なるセルフエクササイズよりも、月 1 回の低頻度でも、専門家指導を受けた方が、機能維持・改善に効果的である、というものである。

クロスオーバー介入試験では、対象者を A 群・B 群の 2 群にランダムに割り付ける。両群とも初回評価を行い、その後 A 群は 6 か月間外来にてリハビリテーションを受ける。6 か月終了後に外来にて中間評価を行い、その後 6 か月間自宅にてセルフエクササイズを行う。終了後に最終評価を行う。B 群は初回評価後 6 か月間自宅にてセルフエクササイズを行い、6 か月終了後に外来にて中間評価を行う。その後 6 か月間は外来にて A 群同様のリハビリテーションを受け、終了後に最終評価を行う。初回評価・中間評価・最終評価の結果を解析し、セルフエクササイズのみと、月 1 回の専門家介入を加えたセルフエクササイズの効果を比較検証するものである。

C. 研究結果

1. 東北地区啓発活動の実施

東北地区啓発活動を 2015 年 7 月 18 日に、仙台医療センターにて実施した。開催概要は添付資料 1 に示す。勧誘のための宣伝にあたっては、「自分の関節を正しく理解し、維持・向上につなげましょう！」

という、自己メンテナンスを強調した、わかりやすい文言を使用した。

参加者は患者 9 名、配偶者 1 名、関係者 21 名であった。関係者の内訳は、仙台医療センター職員 10 名、当院関連 7 名、はばたき福祉事業団 3 名、見学者として東北大学リハビリテーション医学教室からリハ専門医 1 名であった。

実施内容は、講演 (1. 血友病による運動障害と加齢の影響 2. 関節と筋肉の仕組みと機能低下予防 3. 止血管理のトレンドと問題点)、昼食会や懇親会、質疑応答であった。さらに、靴やサポーター、装具などのお試しコーナー、リハビリ個別相談も行った。

終了後のアンケート結果を図 1 に示す。全例が、「とても役立った」または「比較的役立った」と回答した。自由記載においては、「良い機会、確認できてよかった。課題を痛感した」「段階的運動機能低下を実感している (4 名)」「リハビリは聞いていたができていなかった」「今後は少しずつでも実行したい」「もう少し具体的に知りたかった」「このような機会をまた設けてほしい」「(講義だけだったので) 評価と具体的指導を希望する」「継続的に実施してほしい」という内容であった。

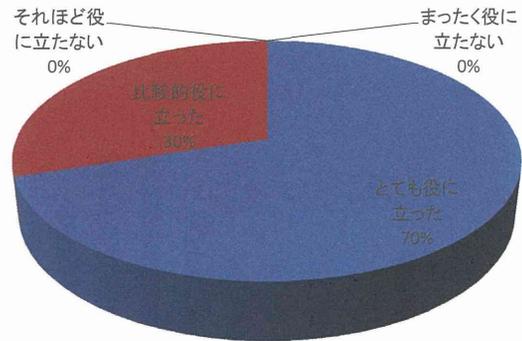


図 1 東北地区啓発活動終了後のアンケート結果

2. 運動器検診会

2-1 開催概要・参加者

第三回運動器検診会は 2015 年 11 月 7 日に当院リハビリテーション室を用いて実施した。内容は、「最新の血友病情報」と題して、世界血友病学会参加専門医からのミニレクチャー、運動器検診、ADL 聞き取り調査、装具・自助具コーナー、昼食・質疑応答・懇親であった。参加者数は 28 名であり、全員がデータの発表を承諾された。参加者の出席履歴を図 2 に示す。

2-2 運動機能の横断的検討

①筋力低下の頻度：各関節ごとに、筋力低下していた参加者の人数を参加者の人数で除し、筋力低下の頻度を求めた。結果を図3に示す。股関節外転および股関節伸展での低下の頻度が顕著であった。次いで、膝関節伸展および股関節屈曲での低下が多くみられた（図3参照）。

②四肢周径：上腕および大腿の周径に関し、各年代の平均値を求め、標準値との比較を行った。結果は図4および図5に示す。いずれの年代においても標準値よりも低いことが観察された。特に大腿部での差は顕著であった。

③歩行速度：歩行速度について年代別に比較した。その結果、年代が高くなるにつれ、速度および歩幅が低下することが明らかとなった（図6参照）。

④年代別運動軌跡：年代別に運動軌跡の振れ幅を計測した。その結果、左右方向への振れ幅が加齢により増加することが観察された（図7参照）。

⑤速足歩行：年代別に歩行速度における速足歩行を比較した。その結果、いずれの年代においても速足歩行の速度が低下していくことが観察された（図8参照）。また、速足歩行は普通歩行の130%を超えず、歩行速度を上げることが困難であることが確認された。

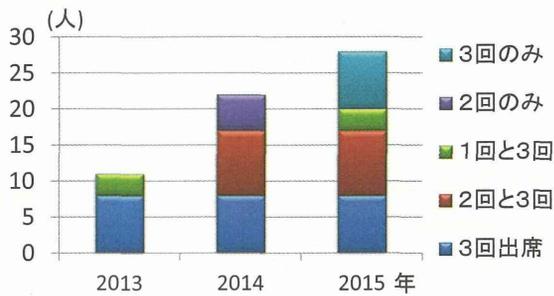


図2 運動器検診会の参加者の出席回数

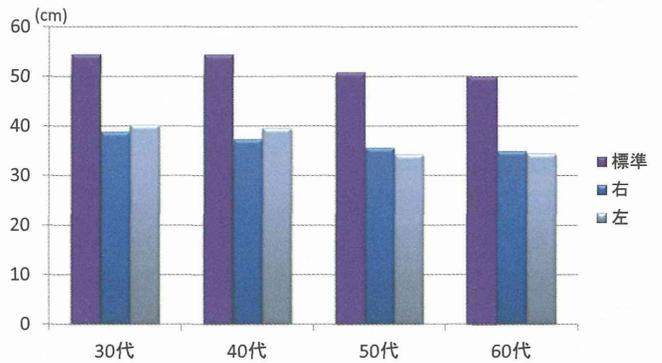


図5 大腿の周径結果

筋力低下者/正常範囲者

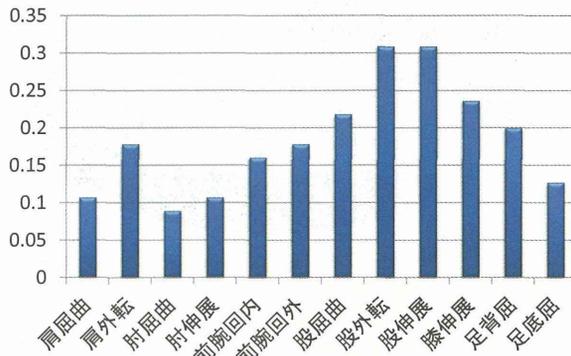


図3 筋力低下の頻度

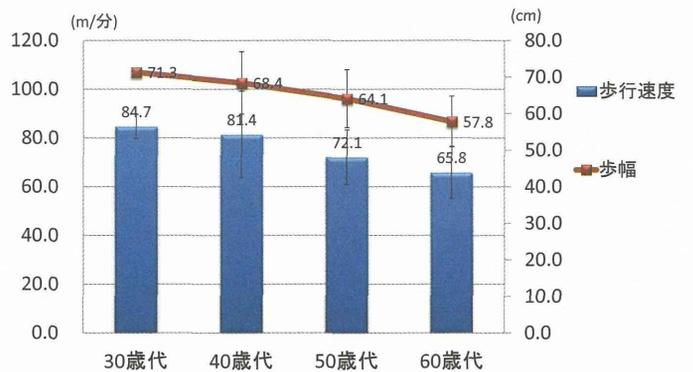


図6 年代別歩行速度および歩幅

筋力低下者/正常範囲者

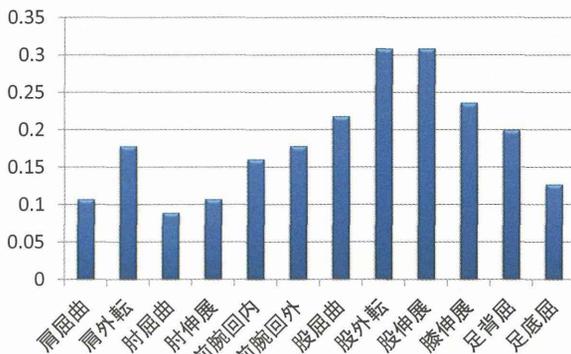


図4 上腕の周径結果

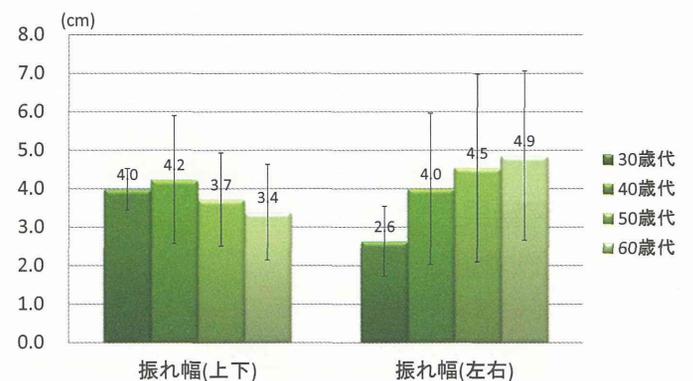


図7 年代別運動軌跡の振れ幅

⑤握力：年代別に握力を標準値と比較した。その結果、いずれの年代においても標準値より握力が小さいことが観察された（図9参照）。

2-3 ADL 聴取結果

2-3-1 ADL 聞き取り調査

ADLの聞き取りは1対1で行い、リハビリテーションに日常的に携わる医師2名、作業療法士3名、看護師1名によって行われた。調査内容は別添資料2に示す。＜添付資料2＞年齢、同居家族、変形のある関節、リーチ困難である身体部位、基本動作、ADL、I-ADLの可否とした。

2-3-2 ADL 聞き取り調査結果（図10～図21）

平均年齢は49.9歳（±8.5、37～66）、同居家族は妻のみが9名（32.1%）、独居が6名（21.4%）、親と同居が9名（32.1%）であった。左右どちらかに変形のある関節は肘が20名（71.4%）、足が15名（53.6%）、膝が14名（50.0%）であった。座位で左右どちらかのリーチ動作が困難である身体部位は肩同側が20名（71.4%）、喉が8名（28.6%）、後頸が7名（25.0%）、足が7名（25.0%）であった。基本動作で困難な動作は床に正座が18名（64.3%）、床にあぐらが14名（50.0%）、床に長座位が9名（32.1%）、床からの立ち上がりが7名（25.0%）であつ

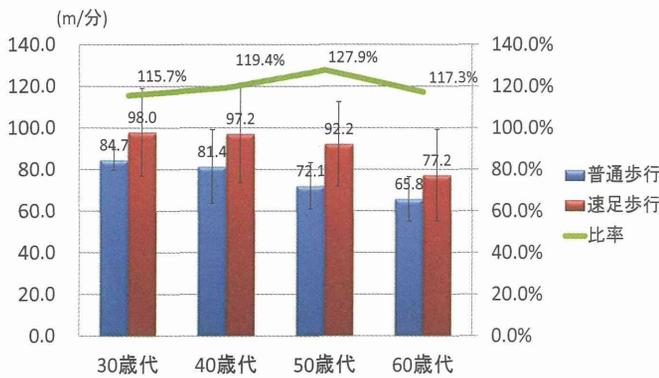


図8 年代別歩行速度および比率の比較

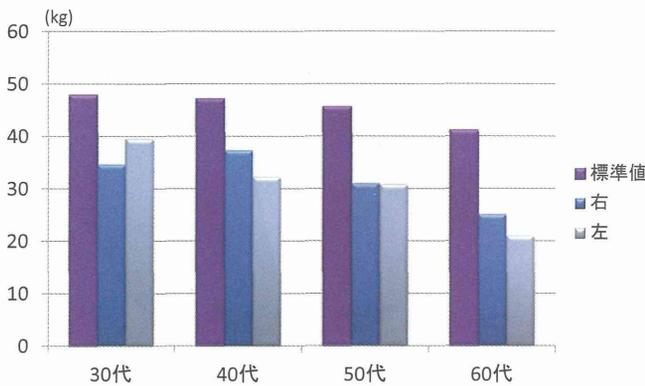


図9 年代別握力の標準値との比較

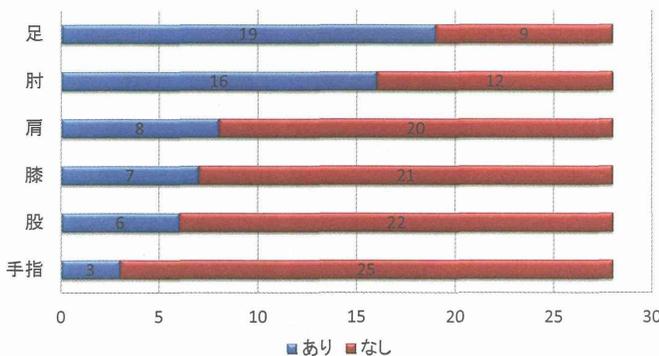


図10 左右どちらかに痛みのある関節

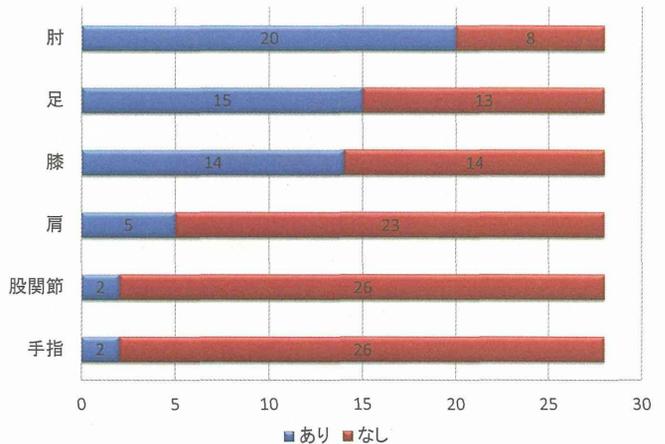


図11 左右どちらかに変形のある関節

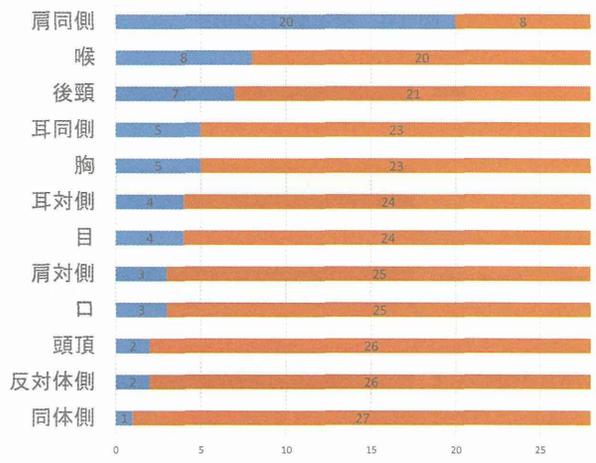


図12 手が届かないところ（上半身）

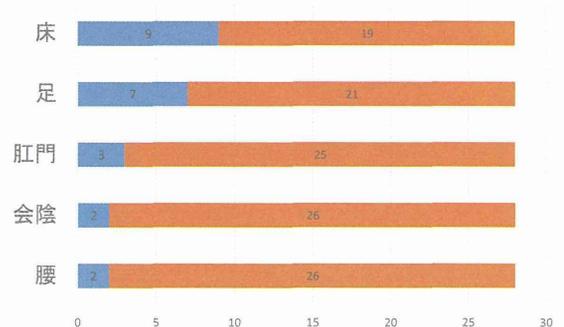


図13 座位で手が届かないところ（体幹・下方）

た。ADLで困難な活動は和式トイレの使用が22名(78.5%)、浴槽出入りが12名(42.8%)、足の爪切り、第一ボタンの開閉が9名(32.1%)、洗体、靴下や靴の着脱が8名(28.5%)であった。使用中の自助具は長柄ブラシ、特殊な爪切り、ソックスエイド、シャワーチェアー、長柄ブラシが挙げられていた。屋内歩行は22名(78.6%)が何らかの困難さがあった。5名(17.8%)は屋外移動に車いすを使用していた。階段昇降は19名が困難(67.8%)であった。車の運転は23名(82.1%)が可、運転不可となりやめたものは2名(7.1%)、短距離のみは1名(3.6%)であった。公共交通機関の利用は22名(78.6%)が可、6名が

困難(21.4%)であった。外出頻度は毎日が14名(50.0%)だが、週1回が2名(7.1%)、週1回未満が3名(10.7%)であった。定期的な通院手段は15名(53.6%)が自家用車、12名が公共交通機関であった。仕事は19名(67.9%)があり、主な仕事内容は16名(84.2%)が卓上作業であった。14名(73.7%)は常勤であった。血友病の公表者は12名(63.1%)で、うち5名(26.3%)が上司など一部のみであった。家事で困難な活動は買い物は13名(46.4%)、調理が8名(28.5%)、洗濯が7名(25.0%)、掃除が5名(17.8%)であった。

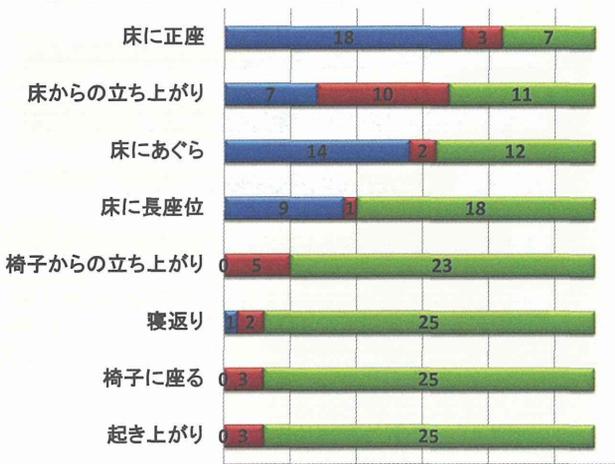


図 14 基本動作の可否

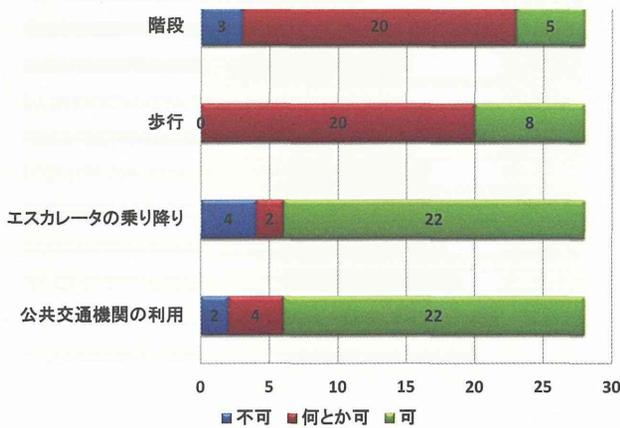


図 15 移動能力

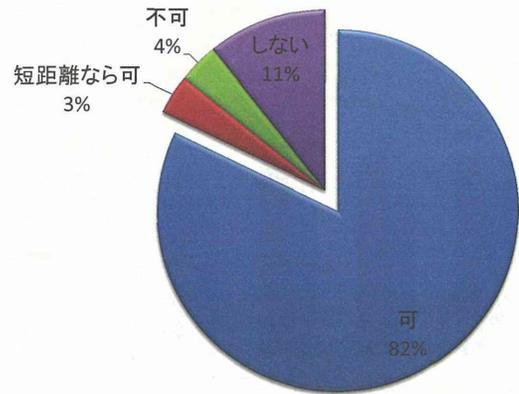


図 16 車の運転

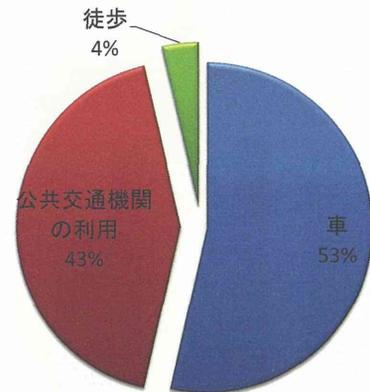


図 17 定期的な通院手段

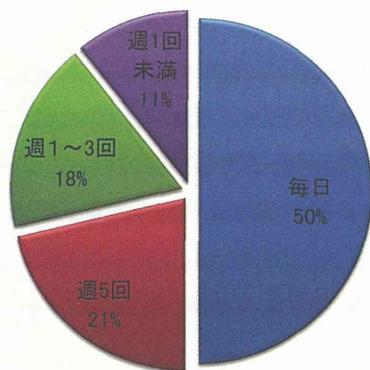


図 18 外出の頻度

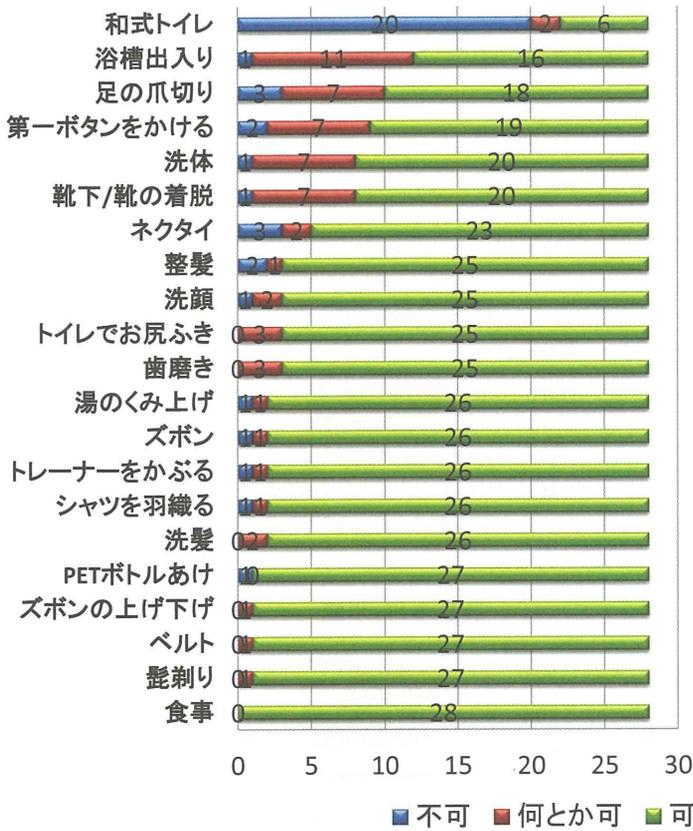


図19 遂行難易度順別 ADL 項目

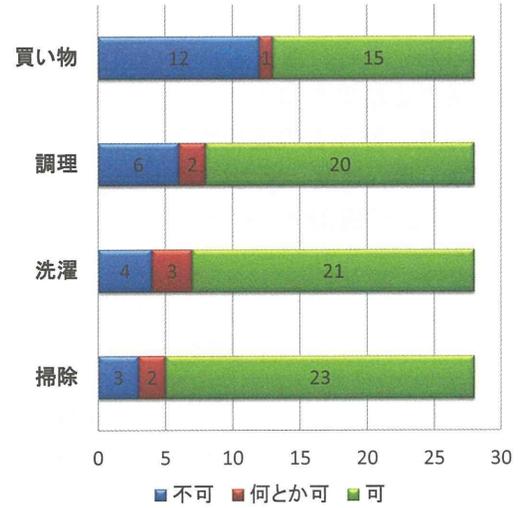


図20 I-ADL 遂行難易度順の項目

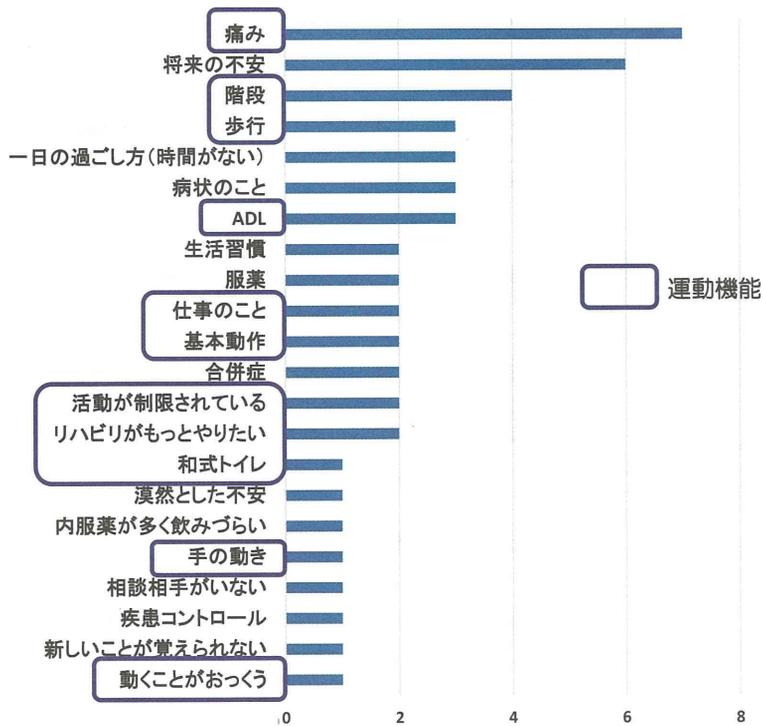


図21 困りごと (最も困っていることを3つまで自由に)

2-4 運動機能の縦断的検討

昨年との連続参加者 17 名について、縦断的検討を行った。歩行に関する結果を図 22 に、関節可動域に関する結果を図 23 に、握力に関する結果を図 24 に示す。昨年との連続参加者 17 名では、筋力や可動域・歩行速度・握力には平均値の有意な低下はなかった。〈図 22～24〉

3. クロスオーバー介入試験

目標エントリー数を 30 症例としている。2016 年 1 月 8 日現在で 20 症例エントリーしている。

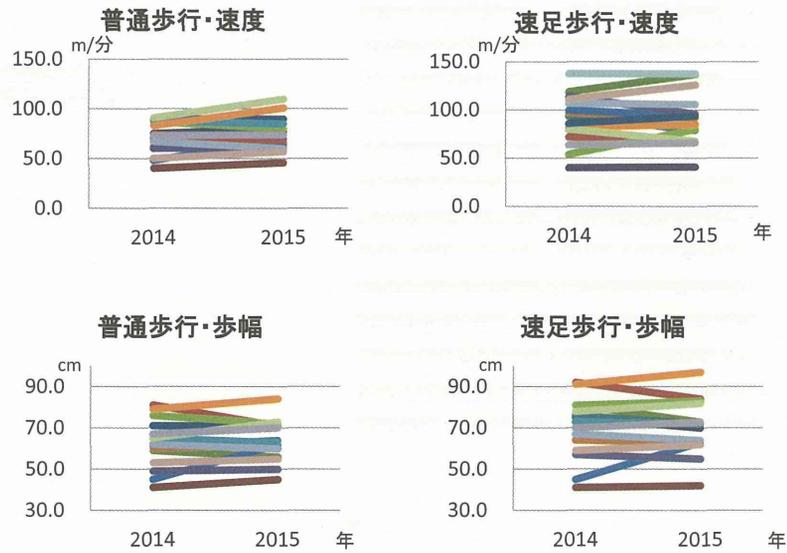


図 22 歩行速度および歩幅

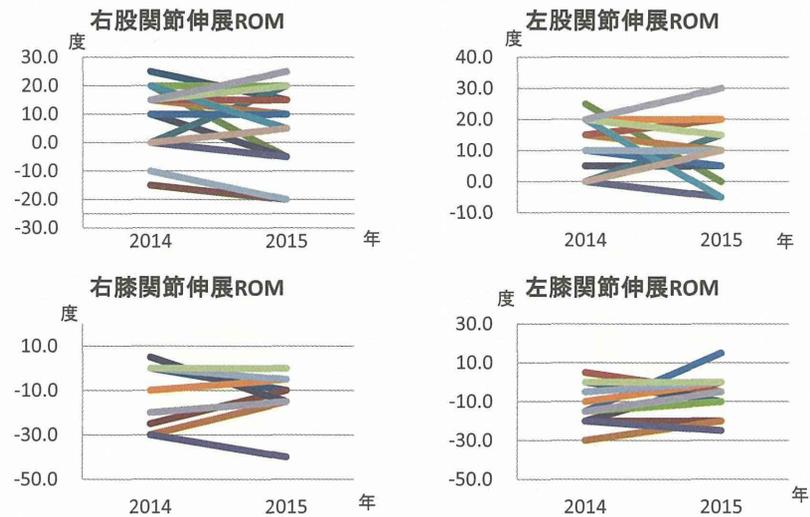


図 23 関節可動域の変化

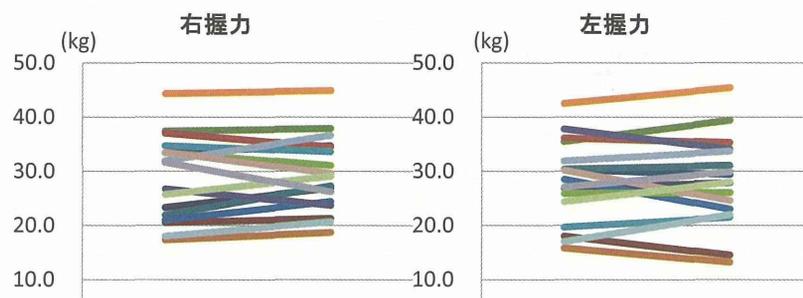


図 24 握力の変化

D. 考察

①東北地区啓発活動について

均霑化を目標とした当研究班において、均霑化・普及啓発は重要な課題である。

患者参加型の機能維持システムの構築という点では、講義+相談コーナーのような方式よりも、実際に運動機能を測定する運動器検診の方が、より患者の主体的な行動変容を促しやすく、有益であると感じている。しかし、運動器検診は、準備・当日の労務等が大きく、また、患者にとっても、未知の体験となる。東京における検診会も、プレ年度は、今回の東北地方のような講義+懇親+相談コーナーの形式で行い、次の年に、参加者を実際に測定する運動器検診会形式に移行した。その経験もあり、また今回の参加者の反応からも、今後東北地方にて運動器検診会に発展させることは、患者側の希望であると思われた。

しかしながら、運動器検診会は、スタッフ側の人数も多く必要な企画である。地方においては、患者数自体が少ないが、それでも会の開催には一定の人手がかかり、患者数：スタッフ数の比は参加者が少ないほど高くなるのが問題である。従って、本研究自体の目的である均霑化のためには、地方でも開催可能なスタイルを検討しそのモデルを提示することが、必要かつ重要なステップである。

また、実現のためには、財源の問題もあるが、企画・参加スタッフである専門職にとっても、魅力ある会であることが、普及・継続のためには不可欠である。3回の東京での開催の経験を踏まえて、さらに地方での検診会について検討することが来年度の課題である。

②運動器検診の結果について

運動器検診会への出席者は増加し、より積極的になっていることが観察された。

下肢筋力低下・疼痛・可動域制限、肘の可動域制限などで、日常生活動作は制限を受け、移動能力に障害があることが認められた。昨年との連続参加者17名では、筋力や可動域・歩行速度・握力には平均値の有意な低下はなかった。1年という短い期間でもあり、また、昨年検診会参加者には体操指導も行っている効果とも考えられた。この17名中8名は3回連続参加者であり、意識の高い患者群と考えられる。

今年度は、筋力・可動域・歩行速度などの心身機能（ICF）に加えて、活動や参加にあたる内容について、聞き取り調査を行った。対象者の平均年齢は50歳前後であるにもかかわらず、ADLやI-ADLで困難な動作があることが明らかとなった。自覚的には、もっとも変形の頻度が高い関節が肘関節であっ

た。これは、下肢の関節は可動域制限があっても代償しての歩行が可能であることが多い半面、肘の可動域低下は、さまざまなADL・IADLの困難に直結しているからと思われた。ADLの困難、家事動作の困難に加えて、外出機能の低下があり、それによる外出頻度の低下が伺われた。また、車を運転しての外出者が多く、公共交通の利用が困難であるため、車の運転が困難になった場合には、一気に参加制約が生じる可能性が示唆された。

対象者のうち、有職者が約7割いたが、そのうち約4割が疾病について非公表のままであった。関節出血があると通常通り動けないこともあるため特別な配慮が必要である。公表を控えている背景をさらに調査していく必要がある。関節障害、それによる活動制限、また社会資源の未整備による参加制約など血友病患者の生活の質の向上に向けて多面的に関わる問題があり、その背景を理解するとともに支援の幅を広げていく必要がある。

E. 結論

血友病症例の運動器検診・聞き取り調査から、運動器障害、心身機能の障害、活動制限、参加制約が明らかとなった。引き続き、これらに対するリハビリテーションの効果を検証するべく、クロスオーバー試験を継続する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし（準備中）

2. 学会発表：

- 1) 藤谷順子. 中高年血友病患者に対する運動器検診会の実施とその結果. 第52回日本リハビリテーション医学会, 新潟, 5月
- 2) 小町利治, 藤谷順子, 藤田琢磨, 菅生堅太郎, 西垣有希子, 河野英美, 中島卓三, 佐藤優史, 水口寛子, 唐木瞳, 石川秀俊. 成人血友病患者の歩行障害と身体機能との関連. 第69回国立病院総合医学会, 札幌, 10月

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし



血友病 HIV 感染被害者の「長期療養と加齢」東北シリーズ 1



長期療養とリハビリ勉強会

自分の関節を正しく理解し、維持・向上につなげましょう！

血液製剤により血友病患者の QOL は向上し、仕事や旅行が普通にできるようになりました。なかには積極的に運動をしている人もいます。

しかし、年齢とともに膝やひじの関節の具合が悪くなり、今までできていたことが出来なくなったという方が増えてきました。肘が曲がらないので顔や髪が洗えない、早く歩けなくなり信号が渡りきれない、携帯電話が耳に届かない、などなど。日常の動作をするにも一苦労です。

こうした機能の低下は適切なリハビリや補助具を使うことで解決できることもあります。今回、リハビリの専門医から血友病の運動障害と加齢の影響などについて、お話を伺う機会を設けました。関節や筋肉の仕組みを学び、関節の維持向上を目指す運動や補助具の活用にトライしてみませんか？ また、関節を保護するための血液製剤の使い方についてのレクチャーもあります。

日時：平成 27 年 7 月 18 日（土） 10:30～15:00

場所：仙台医療センター 会議室

仙台市宮城野区宮城野 2 丁目 8-8

※個別相談については、別室をご用意いたします。

プログラム

挨拶 (10:30-10:45)

仙台医療センター 感染症内科 伊藤 俊広 先生/患者代表

1. 血友病による運動障害と加齢の影響 (10:45-11:15)

国立国際医療研究センター リハビリテーション科 藤谷 順子 先生

2. 関節と筋肉の仕組みと機能低下予防 (11:15-12:15)

国立国際医療研究センター リハビリテーション科 小町 利治 氏

3. 止血管理のトレンドと問題点 (12:15-12:45)

仙台医療センター 感染症内科 伊藤 俊広 先生

4. 質疑応答

※プログラム終了後、昼食を食べながら、近況などざっくばらんにお話をしたいので、お気軽にご参加ください。また、ACC コーディネーターナースからの話題提供、靴やサポーター、装具などのお試しコーナー、リハビリ個別相談も行う予定です。



●お問い合わせ先

社会福祉法人 はばたき福祉事業団 TEL : 03-5228-1200 / E-mail : info@habataki.gr.jp

※当日はお弁当をご用意いたします。注文のことがございますので、参加される方は裏面のお申込書を FAX するか、お電話でお申し込みください。