

## HIV 感染血友病等患者に必要な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病院 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、青木 孝弘、木内 英、西島 健、水島 大輔、小林 泰一郎、柳川 泰昭、武藤 義和、上村 悠、篠原 浩、坪井 基行、塩尻 大輔、源河 いくみ、矢崎 博久、池田 和子、大金 美和、杉野 祐子、谷口 紅、木下 真里、阿部 直美、紅粉 真衣、服部 久恵、畑野 美智子、西城 淳美、小松 賢亮、渡辺 愛祈、中野 彰子、土屋 亮人、林田 庸総、高橋 由紀子、根岸 ふじ江、城谷 茜、石田 裕樹、津田 千鶴

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病院 リハビリテーション科

柳瀬 幹雄 国立国際医療研究センター病院 消化器内科

桂川 陽三 国立国際医療研究センター病院 整形外科

今井 公文 国立国際医療研究センター病院 精神科

竹谷 英之 東京大学医科学研究所附属病院 整形外科

### 研究要旨

2016年の血友病包括外来における診療は、のべ769件であり、薬害血友病患者のほとんどの診療は包括外来においてなされている。包括外来における他科診療実績は、リハビリテーション科184件、整形外科15件、消化器内科4件、精神科24件であった。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)に定期通院している薬害血友病等患者は72人で、そのうち、HCVに対するDAA導入前に、HCV-RNA(+)であった方は39名であった。人工透析を受けており適応となるDAA薬がない方やアルコール性肝障害などでDAA治療の適応がない方6人と、他院でDAA治療を受けた6人を除き、残る27人がACCでDAA治療を受けた。HCV遺伝子型1型22人に対してsofosbuvir + ledipasvir 12週間、2型1人に対してsofosbuvir + ribavirine 12週間、3型3人に対してsofosbuvir + daclatasvir 12週間、4型1人に対して(血清型1型であったため)sofosbuvir + ledipasvir 12週間の投与を行った。27人全例がSVR12週を達成した。薬害血友病等患者の高齢化が問題となっているが、ACC通院薬害血友病患者72人のうち、高血圧は30人、高脂血症は13人、糖尿病患者は8人いた。糖尿病患者8人のうち4人はインスリン投与を受けており、そのうち3人は長期にわたるd-drugの投与を受けていた。D-drugの長期投与歴が、重度の糖尿病発症の危険因子になっている可能性が示唆された。

## 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。今年度は HCV に対して、sofosbuvir を初めとする臨床効果の高い DAA が投与可能となったため、その使用の現状をまとめ、未使用の患者に対しては今後の治療方針を立案し、治療を実施していくこととした。また、全国的に、血友病性出血によると思われる脳内出血による死亡例が見られるため、その予防策を立案するため、脳内出血の危険因子である高血圧、糖尿病、高脂血症の現状と、その関連因子について調査した。

## B. 研究方法（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

HCV の遺伝子型は、性感染症や静注薬物による感染者と異なり複雑で、1 型と 2 型の混合や、保険診療で認可された DAA による治療法が存在しない 3 型もおられた（図 1）。ACC に定期通院している薬害血友病等患者さんは 72 人おられるが、そのうち、DAA 導入前に HCV-RNA(+) の方は 39 名であった。人工透析を受けており適応となる DAA 薬がない方やアルコール性肝障害などで DAA 治療の適応がない方 6 人と、他院で DAA 治療を受けた 6 人を除き、残る 27 人が ACC で DAA 治療を受けた（図 2）。HCV 遺伝子型 1 型 22 人に対して sofosbuvir

+ ledipasvir 12 週間、2 型 1 人に対して sofosbuvir + ribavirin 12 週間、3 型 3 人に対して sofosbuvir + daclatasvir 12 週間、4 型 1 人に対して（血清型 1 型であったため）sofosbuvir + ledipasvir 12 週間の投与を行った。27 人全例が SVR 12 週を達成した。

薬害血友病等患者の高齢化が問題となっているが、ACC 通院薬害血友病患者 72 人のうち、高血圧は 30 人、高脂血症は 13 人、糖尿病患者は 8 人いた（図 3）。糖尿病患者 8 人のうち 4 人はインスリン投与を受けており、そのうち 3 人は長期にわたる d-drug の投与を受けていた。D-drug の長期投与歴が、重度の糖尿病発症の危険因子になっている可能性が示唆された。

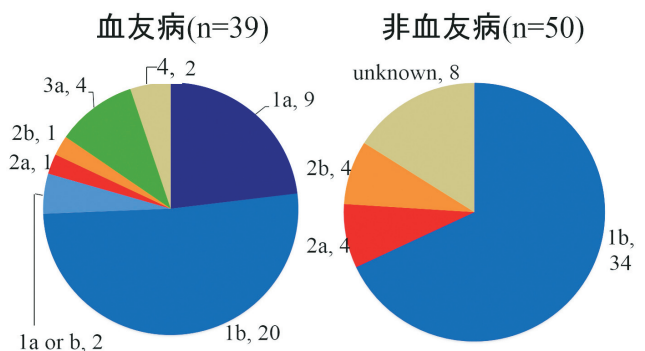


図 2 HIV 感染者の HCV 遺伝子型

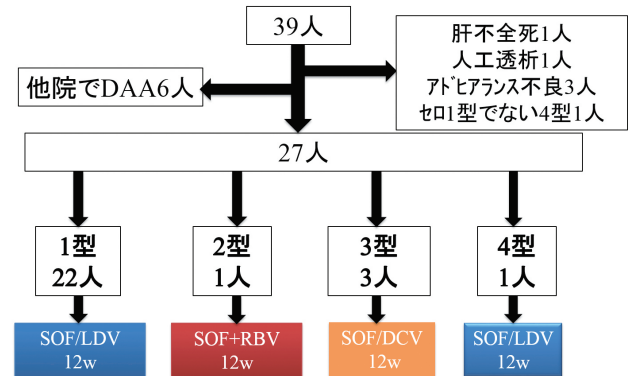


図 2 薬害血友病患者の HCV 治療

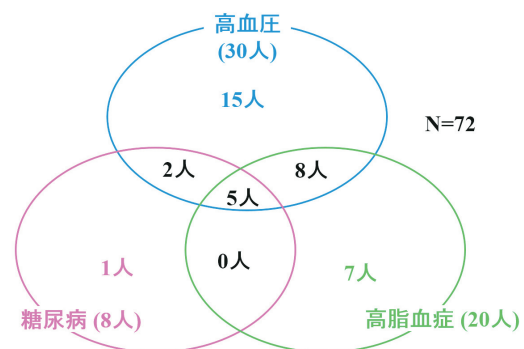


図 3 HIV 感染血友病患者の生活習慣病

## D. 考察

sofosbuvir を初めとする DAA の登場により多くの HCV-RNA 陽性薬害血友病等患者さんの治療が可能になった。しかし、HCV 遺伝子型 3 型の感染者には保険適応の DAA がなく、この点は大きな問題として残っている。ACC では、臨床研究として、3 人の遺伝子型 3 型の患者さんに対して、sofosbuvir + daclatasvir 12 週間の投与を行い、3 人とも SVR 12 週に達成し、有望な治療法であることが示された。現状では sofosbuvir は透析患者には禁忌であり、腎不全患者に対する適切な DAA の登場が強く望まれる。長期療養の観点から、高血圧、糖尿病、高脂血症などの生活習慣病の合併コントロールが重要になると考えられる。

## E. 結論

HCV-RNA 陽性薬害血友病等患者さんの治療が劇的に改善したが、問題が残っていないわけではない。引き続き DAA 治療法の開発が望まれる。生活習慣病の合併、および治療には、今まで以上に注意が必要である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- Boonchawalit S, Harada S, Shirai N, Gatanaga H, Oka S, Matsushita S, Yoshimura K. Impact of maraviroc-resistant mutation M434I in the C4 region of HIV-1 gp120 on sensitivity to antibody-mediated neutralization. *Japanese Journal of Infectious Diseases* 2016 Vol.69 (236-243)
- Hattori J, Shiino T, Gatanaga H, Mori H, Minami R, Uchida K, Sadamasu K, Kondo M, Sugiura W, Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. Characteristics of transmitted drug-resistant HIV-1 in recently infected treatment-naïve patients in Japan. *Journal of Acquired Immunodeficiency Syndrome* 2016 Vol. 71 (367-373)
- Hosaka M, Fujisaki S, Masakane A, Hattori J, Shiino T, Gatanaga H, Shigemi U, Okazaki R, Hachiya A, Matsuda M, Ibe S, Iwatani Y, Yokomaku Y, Sugiura W, Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. HIV-1 CRF01\_AE and subtype B transmission networks crossover: a new AE/B recombinant identified in Japan. *AIDS*

- Research and Human Retroviruses 2016 Vol.32 (412-419)
- Ondondo B, Murakoshi H, Clutton G, Abdul-Jawad S, Wee EG, Gatanaga H, Oka S, McMichael AJ, Takiguchi M, Korber B, Hanke T. Novel conserved-region T-cell mosaic vaccine with high global HIV-1 coverage is recognized by protective responses in untreated infection. *Molecular Therapy* 2016 Vol.24 (832-842)
- Kinai E, Kato S, Hosokawa S, Sadatsuki M, Gatanaga H, Kikuchi Y, Lam NV, Ha DQ, Kinh NV, Liem NT, Oka S. High plasma concentrations of zidovudine (AZT) do not parallel intracellular concentrations of AZT-triphosphates in infants during prevention of mother-to-child HIV-1 transmission. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome* 2016 Vol.72 (246-253)
- Nishijima T, Kurosawa T, Tanaka N, Kawasaki Y, Kikuchi Y, Oka S, Gatanaga H. Urinary beta-2 microglobulin can predict tenofovir disoproxil fumarate-related renal dysfunction in HIV-1-infected patients who initiate tenofovir disoproxil fumarate-containing antiretroviral therapy. *AIDS* 2016 Vol.30 (1563-1571)
- Kobayashi T, Nishijima T, Teruya K, Aoki T, Kikuchi Y, Oka S, Gatanaga H. High mortality of disseminated non-tuberculous mycobacterial infection in HIV-infected patients in the antiretroviral therapy era. *PLoS One* 2016 Vol.11 (e0151682)
- Tsuboi M, Nishijima T, Yashiro S, Teruya K, Kikuchi Y, Katai N, Oka S, Gatanaga H. Prognosis of ocular syphilis in patients infected with HIV in the antiretroviral therapy era. *Sexually Transmitted Infections* 2016 Vol.92 (605-610)
- Tsuchiya K, Hayashida T, Hamada A, Oka S, Gatanaga H\*. High peak level of plasma raltegravir concentration in patients with ABCB1 and ABCG2 genetic variants. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome* 2016 Vol.72 (11-14)
- Sun X, Shi Y, Akahoshi T, Fujiwara M, Gatanaga H, Schonbach C, Kuse N, Appay V, Gao GF, Oka S, Takiguchi M. Effects of a single escape mutation on T cell and HIV-1 co-adaptation. *Cell Reports* 2016 Vol.15 (2279-2291)
- Yanagawa Y, Nagata N, Watanabe K, Tsukada K, Teruya K, Kikuchi Y, Gatanaga H, Akiyama J, Uemura N, Oka S. Increases in *Entamoeba histolytica* antibody-positive rates in human immunodeficiency virus-infected and noninfected patients in Japan: a 10-year hospital-based study of 3,514 patients. *American journal of Tropical*

- Medicine and Hygiene 2016 Vol.95 (604-609)
12. Hayashida T, Hachiya A, Ode H, Nishijima T, Tsuchiya K, Sugiura W, Takiguchi M, Oka S, Gatanaga H\*. Rilpivirine resistance mutation E138K in HIV-1 reverse transcriptase predisposed by prevalent polymorphic mutations. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2016 Vol.71 (2760-2766)
  13. Miyazaki N, Sugiura W, Gatanaga H, Watanabe D, Yamamoto Y, Yokomaku Y, Yoshimura K, Matsushita S; Japanese HIV-MDR Study Group. High antiretroviral coverage and viral suppression prevalence in Japan: an excellent profile for downstream HIV care spectrum. *Japanese Journal of Infectious Diseases* (in press)
  14. Tsuboi M, Nishijima T, Teruya K, Kikuchi Y, Gatanaga H, Oka S. Cerebral syphilitic gumma within 5 months of syphilis in HIV-infected patient. *Emerging Infectious Diseases* 2016 Vol.22 (1846-1848)
  15. Murata K, Asano M, Matsumoto A, Sugiyama M, Nishida N, Tanaka E, Inoue T, Sakamoto M, Enomoto N, Shirasaka T, Honda M, Kaneko S, Gatanaga H, Oka S, Kawamura YI, Dohi T, Shuno Y, Yano H, Mizokami M. Identification of IFN- $\lambda$  3 as an additional effect of nucleotide, not nucleoside, analogues: a new potential target for HBV infection. *Gut* (in press)
  16. Kamori D, Hasan Z, Ohashi J, Kawana-Tachikawa A, Gatanaga H, Oka S, Ueno T. Identification of two unique naturally occurring Vpr sequence polymorphisms associated with clinical parameters in HIV-1 chronic infection. *Journal of Medical Virology* 2017 Vol.89 (123-129)
  17. Kobayashi T, Watanabe K, Yano H, Murata Y, Igari T, Nakada-Tsukui K, Yagita K, Nozaki T, Kaku M, Tsukada K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S. Underestimated amoebic appendicitis among HIV-1-infected individuals in Japan. *Journal of Clinical Microbiology* (in press)
  18. Lin Z, Kuroki K, Kuse N, Sun X, Akaoshi T, Qi Y, Chikata T, Naruto T, Koyanagi M, Murakoshi H, Gatanaga H, Oka S, Carrington M, Maenaka K, Takiguchi M. HIV-1 control by NK cells via reduced interaction between KIR2DL2 and HLA-C\*12:02/C\*14:03. *Cell Reports* (in press)
  19. Murakoshi H, Koyanagi M, Chikata T, Rahman MA, Kuse N, Sakai K, Gatanaga H, Oka S, Takiguchi M. Accumulation of Pol mutations selected by HLA-B\*52:01-C\*12:02 protective haplotype-restricted CTLs causes low plasma viral load due to low viral fitness of mutant viruses. *Journal of Virology* (in press)
  20. Nishijima T, Teruya K, Shibata S, Yanagawa Y, Kobayashi T, Mizushima D, Aoki T, Kinai E, Yazaki H, Tsukada K, Genka I, Kikuchi Y, Oka S, Gatanaga H. Incidence and risk factors for incident syphilis among HIV-1-infected men who have sex with men in a large urban HIV clinic in Tokyo 2008-2015. *PLoS One* 2016 Vol.11 (e0168642)
- ## 2. 学会発表
1. 湯永博之. Tenofovir based regimen の臨床的有用性 第90回日本感染症学会学術講演会 2016年4月 仙台
  2. 湯永博之. ガイドラインに基づいた治療の実際 第90回日本感染症学会学術講演会 2016年4月 仙台
  3. 小林泰一郎、上村悠、柴田怜、柳川泰昭、水島大輔、西島健、青木孝弘、木内英、渡辺恒二、塚田訓久、湯永博之、照屋勝治、菊池嘉、岡慎一. 日本の HIV 感染症合併トキソプラズマ脳炎に関する臨床的検討 第90回日本感染症学会学術講演会 2016年4月 仙台
  4. 塚田訓久、照屋勝治、湯永博之、菊池嘉、岡慎一. 高度腎障害例における Etravirine (ETR) / Raltegravir (RAL) 併用療法の使用経験 第90回日本感染症学会学術講演会 2016年4月 仙台
  5. 的野多加志、西島健、照屋勝治、上村悠、柴田怜、柳川泰昭、小林泰一郎、水島大輔、青木孝弘、木内英、塚田訓久、湯永博之、菊池嘉、岡慎一. HIV 合併結核の臨床像、抗結核薬副作用の検討：後ろ向きコホート研究 第90回日本感染症学会学術講演会 2016年4月 仙台
  6. 坪井基行、西島健、照屋勝治、湯永博之、菊池嘉、岡慎一. 感染後15か月以内に発症したと考えられる梅毒性ゴム腫の1例 第90回日本感染症学会学術講演会 2016年4月 仙台
  7. 湯永博之. HIV 感染者の骨 第30回日本エイズ学会学術講演会 2016年11月 鹿児島
  8. 豊田真子、Doreen Kamori、立川(川名)愛、湯永博之、岡慎一、上野貴将. アクセサリー蛋白質に対する免疫淘汰圧がウイルス複製に与える影響 第30回日本エイズ学会学術講演会 2016年11月 鹿児島
  9. 湯永博之. 新たな NRTI : TAF 製剤の役割 第30回日本エイズ学会学術講演会 2016年11月 鹿児島
  10. 湯永博之. 治療長期化時代のプロテアーゼ阻害薬の位置づけ 第30回日本エイズ学会学術講演会 2016年11月 鹿児島
  11. 湯永博之. HIV 感染症と Aging 第30回日本エイズ学会学術講演会 2016年11月 鹿児島

12. 原量平、増田純一、赤沢翼、押賀充則、早川史織、佐藤麻希、照屋勝治、潟永博之、塚田訓久、桑原健、菊池嘉、岡慎一． 抗 HIV 薬の選択と年齢に関する調査 第 30 回日本エイズ学会学術講演会 2016 年 11 月 鹿児島
13. 安藤尚克、青木孝弘、篠原浩、橋本武博、上村悠、小林泰一郎、柳川泰昭、木内英、西島健、水島大輔、潟永博之、照屋勝治、塚田訓久、菊池嘉、岡慎一． AIDS 関連クリプトコックス髄膜炎の臨床的検討 第 30 回日本エイズ学会学術講演会 2016 年 11 月 鹿児島
14. 篠原浩、萩原将太郎、水島大輔、青木孝弘、西島健、木内英、塚田訓久、照屋勝治、菊池嘉、潟永博之、岡慎一． HIV 関連リンパ腫症例における CMV 脳炎合併の後方視的検討 第 30 回日本エイズ学会学術講演会 2016 年 11 月 鹿児島
15. 岡崎玲子、蜂谷敦子、潟永博之、渡邊大、長島真美、貞升健志、近藤真規子、南留美、吉田繁、小島洋子、森治代、内田和江、椎野禎一郎、加藤真吾、豊嶋宗徳、佐々木悟、伊藤俊広、猪狩英俊、上田敦久、石ヶ坪良明、太田康男、山元泰之、福武勝幸、古賀道子、林田庸総、岡慎一、松田昌和、重見麗、濱野章子、横幕能行、渡邊珠代、田邊嘉也、藤井輝久、高田清式、山本政弘、松下修三、藤田次郎、健山正男、岩谷靖雅、吉村和久． 国内新規 HIV/AIDS 診断症例における薬剤耐性 HIV-1 の動向 第 30 回日本エイズ学会学術講演会 2016 年 11 月 鹿児島
16. 青木孝弘、安藤尚克、橋本武博、篠原浩、上村悠、柳川泰昭、小林泰一郎、水島大輔、西島健、木内英、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耐性獲得症例でのレジメン選択の後方視的検討 第 30 回日本エイズ学会学術講演会 2016 年 11 月 鹿児島
17. 石田裕樹、上村悠、土屋亮人、菊池嘉、潟永博之、岡慎一． 次世代シーケンサーを用いた HCV のフルゲノム配列の決定 第 30 回日本エイズ学会学術講演会 2016 年 11 月 鹿児島
18. 上村悠、塚田訓久、柳川泰昭、小林泰一郎、水島大輔、西島健、青木孝弘、木内英、照屋勝治、潟永博之、菊池嘉、岡慎一． 当院における HIV・HCV 重複感染血友病例の肝炎治療成績 第 30 回日本エイズ学会学術講演会 2016 年 11 月 鹿児島
19. 柳川泰昭、渡辺恒二、塚田訓久、上村悠、小林泰一郎、水島大輔、西島健、青木孝弘、木内英、三神信太郎、永田尚義、照屋勝治、潟永博之、菊池嘉、柳瀬幹雄、岡慎一． アメーバ性肝膿瘍重症化リスクに関する後方視的検討 第 30 回日本エイズ学会学術講演会 2016 年 11 月 鹿児島
20. 赤星智寛、端本昌夫、近田貴敬、田村美子、潟永博之、岡慎一、滝口雅文． HIV-1 と特異的 CTL の相互適応 第 30 回日本エイズ学会学術講演会 2016 年 11 月 鹿児島
21. 小松賢亮、小山美紀、増田純一、柴田怜、杉野祐子、佐藤麻希、渡邊愛祈、木村聡太、潟永博之、菊池嘉、岡慎一． 医療不信を抱え受診中断を繰り返していた一事例—心理的介入と多職種の間わりがもたらした変化— 第 30 回日本エイズ学会学術講演会 2016 年 11 月 鹿児島
22. 塚田訓久、上村悠、柳川泰昭、柴田怜、小林泰一郎、西島健、水島大輔、木内英、青木孝弘、矢崎博久、西城淳美、照屋勝治、潟永博之、菊池嘉、岡慎一． 当センターにおける非職業曝露後予防内服の施行状況 第 30 回日本エイズ学会学術講演会 2016 年 11 月 鹿児島
23. 西島健、安藤尚克、橋本武博、篠原浩、上村悠、柳川泰昭、小林泰一郎、水島大輔、青木孝弘、木内英、塚田訓久、照屋勝治、潟永博之、菊池嘉、岡慎一． HIV 感染男性同性愛者における梅毒発症率とリスク因子の検討 第 30 回日本エイズ学会学術講演会 2016 年 11 月 鹿児島
24. 土屋亮人、林田庸総、濱田哲暢、菊池嘉、岡慎一、潟永博之． HIV 患者におけるドルテグラビル血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 30 回日本エイズ学会学術講演会 2016 年 11 月 鹿児島
25. 椎野禎一郎、蜂谷敦子、潟永博之、吉田繁、近藤真規子、貞升健志、横幕能行、古賀道子、田邊嘉也、渡邊大、森治代、南留美、健山正男、杉浦互、吉村和久． 国内 MSM におけるエイズ患者は伝播ネットワークのどこに多く含まれるか？ 第 30 回日本エイズ学会学術講演会 2016 年 11 月 鹿児島
26. 林田庸総、金山奈緒美、Setsen Zayasaikhan、Davaalkham Jagdagsuren、土屋亮人、高野操、潟永博之、岡慎一． モンゴルにおける HIV-1 の分子疫学的研究 第 30 回日本エイズ学会学術講演会 2016 年 11 月 鹿児島
27. 阿部直美、大金美和、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、菊池嘉、岡慎一． HIV 感染血友病患者の就労・非就労に関する問題の抽出と支援の検討 第 30 回日本エイズ学会学術講演会 2016 年 11 月 鹿児島
28. 城谷茜、津田千鶴、永田尚義、岡原昂輝、島田高幸、林田庸総、土屋亮人、潟永博之、菊池嘉、岡慎一． HIV 感染者の消化管組織から検出される HHV (human herpes virus) に関する検討 第 30 回日本エイズ学会学術講演会 2016 年 11 月 鹿児島
29. 水島大輔、Kinh Nguyen、松本祥子、潟永博之、

菊池嘉、岡慎一． ベトナム人既治療 HIV 感染者における生活習慣病の頻度とその因子に関する研究 第30回日本エイズ学会学術講演会  
2016年11月 鹿児島

30. 西島健、黒澤匠雅、田中紀子、川崎洋平、湯永博之、菊池嘉、岡慎一． 尿 $\beta$ 2ミクログロブリンのTDF腎障害の予測における有用性 第30回日本エイズ学会学術講演会 2016年11月 鹿児島
31. 橋本武博、木内英、安藤尚克、篠原浩、上村悠、柴田怜、柳川泰昭、小林泰一郎、水島大輔、青木孝弘、西島健、照屋勝治、湯永博之、塚田訓久、菊池嘉、岡慎一． 亜急性に進行したHIV関連脊髄症の一例． 第30回日本エイズ学会学術講演会 2016年11月 鹿児島

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし