

平成 30 年度 総括・分担研究報告書

1) 総括研究報告書

非加熱血液凝固因子製剤による HIV 感染血友病等患者の長期療養体制の構築に関する患者参加型研究

研究代表者

藤谷 順子 国立研究開発法人国立国際医療研究センター リハビリテーション科 医長

研究分担者

四柳 宏 東京大学医科学研究所先端医療研究センター 感染症分野 教授

江口 晋 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 移植・消化器外科 教授

三田 英治 (独) 国立病院機構大阪医療センター 統括診療部 部長

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 治療開発室長

藤谷 順子 国立研究開発法人国立国際医療研究センター リハビリテーション科 医長

遠藤 知之 北海道大学病院 血液内科 講師

今井 公文 国立研究開発法人国立国際医療研究センター 精神科 診療科長

柿沼 章子 社会福祉法人はばたき福祉事業団 事務局長

大金 美和 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 患者支援調整職

竹谷 英之 東京大学医科学研究所先端医療研究センター 関節外科 講師

石原 美和 公立大学法人宮城大学 看護学 教授

研究要旨

本研究班では、非加熱血液製剤による HIV 感染血友病等患者の長期療養上の問題点の実態を調査し、支援するとともに、適切な医療・ケア・支援を長年にわたり地域格差なく提供できる体制の構築に貢献する事を目的とし、内科学的側面、精神科的側面、運動機能と日常生活機能、医療へのアクセスを含めた生活実態、QOL について検討を行った。肝炎ウィルス駆除後の症例の経過観察では、肝機能・肝予備能の悪化がないことが確認され、また今後の肝癌の早期発見のための予備的研究がなされた。その他の合併症管理と、社会資源の利用も含めた連携医療については、まだ不十分な実態があることが明らかとなった。運動機能の維持については、多職種によって開催されるリハビリ検診会が運動機能の低下予防以外にも多面的な役割を果たしうることが示唆された。またリハビリ検診会における調査で、運動機能から日常生活、家事や外出に関しても機能低下がある実態が明らかとなった。神経認知障害の面では、Neurocognitive dysfunction of Hemophilia HIV-Infected Patients (NHHPs) の血友病 HIV 感染者における有病率が 48%と高率であることが明らかとなり、心理的支援とともに今後の支援のテーマとなることが示唆された。訪問看護師による健康訪問相談の支援成果を分析し、①自己表出の抑制の緩和 (HIV 感染を隠して生活するストレスの緩和)、②安心できる地域生活のゲートキーパーの確保、③健康悪化予防や生活の向上等の視点が生まれたことが成果の要因であることが示された。移動能力や日常生活機能の低下に伴い、専門的医療機関へのアクセスが困難になりつつある実態を踏まえた 2 症例の実証研究が行われ、専門的医療機関への転居が、医療的な安心と改善はもたらずに経済的には不利になりえることが示された。また、要介護 5 の 2 症例 (在宅療養例と有料老人ホーム在住例) のケーススタディも行われ、いずれの場合でも、既存のサービスを組み合わせる療養体制を構築する必要性に加え、専門的医療機関への通院による経済的負担及び介護者の負担が大きいことが示された。医療・福祉・介護の連携を支援する

ためのツールの改定を行った。QOL を評価するための二つの研究（HIV 感染が血友病患者 QOL に与えた影響に関するアンケート調査と、25 年前に行われた調査対象者への縦断的研究）のための予備的研究を行った。

非加熱血液製剤による HIV 感染血友病等患者の長期療養体制の構築には、HIV および内科合併症に対する専門的医療と早期発見、各科の連係と社会資源の利用、運動機能と日常生活機能の維持支援、神経認知障害への対策、心理的支援、医療や介護サービスへのアクセスの支援、環境面と経済面も含めた検討と支援、QOL の低下要因の分析と支援が必要である。

A. 研究目的

非加熱血液製剤による HIV 感染血友病等患者の長期療養上の問題点の実態を調査し、支援するとともに、適切な医療・ケア・支援を長期にわたり地域格差なく提供できる体制の構築に貢献する事が目的である。専門的医療から生活の基盤まで多岐にわたって対応が必要なのが、中高年に差し掛かっている HIV 感染血友病患者の特色であるため、多角的な検討が必要である。

内科学的課題の第一は、C 型肝炎・肝硬変・肝がん問題である。新規経口抗 HCV 薬（DAA）療法は、HCV の排除を可能にしたが、まだその恩恵を受けていない症例もあり、また、SVR 症例においても、引き続き経過観察が必要であるとともに、繊維化や癌発生リスクを反映する指標の探索も求められている。

内科学的課題の第二は、高齢化・治療薬の副作用・共感染などの要因によると考えられる多臓器癌、循環器疾患、骨粗鬆症、糖尿病、腎障害その他の早期発見と対策であり、連携医療の実現が目的である。なお、医療へのアクセスにおいても、地域や医療者との関係、また、生活の基盤の脆弱性による差がある。PMDA セカンドオピニオン事業の個別支援症例の支援や ACC の症例検討を通して問題点の分析を行う。

運動機能の低下は自立を損ない不安を増強する課題であるため、リハビリ検診の全国での開催・継続により運動機能及び社会参加への支援を目指すとともに、問題点を分析し、必要な支援について検討する。さらに、適切なリハビリテーションの技法と効果を検討する。

神経認知障害と心理面については、神経認知障害の有病率の検討、および心理面の支援を検討する。

長期療養においては、安心・安全な、地域での療養生活の全国での実現が必要であり、実態調査としての個別面接調査を継続し、問題点を明らかにするとともに、健康訪問相談、ICT を用いた支援、リハビリ検診会、居住支援モデル事業などのモデル支援の実践的研究を行う。

HIV 感染血友病等患者の長期療養体制を検討する上で重要な特色の一つは、移動能力や日常生活機能が低下してきても、内科的には専門医療機関の受診が必要なことである。（脳卒中等では、疾患急性期には専門的医療機関を利用するが、その後は地域医療体制の中の維持的医療機関・在宅医療機関・介護サービス等での対応が可能であるのが一般的である。）したがって、専門的医療機関へのアクセスを維持した、長期療養生活の設計の必要がある。本年度は専門的医療機関へのアクセスも含め、より具体的に経済的な負担についても検討していく。

QOL については、HIV 非感染血友病症例との比較も可能な QOL 評価を行い、QOL の低下要因を検討する。

本研究の特色は、患者視点にたった患者参加型研究であること、包括的かつ長期的な視点を持つことであり、分担研究者間の協力連携、また、救済医療室や医療体制班との協力も踏まえた実践的な研究を行う。

B. 研究方法 + C. 研究結果

本研究では複数の分担研究が行われているため、方法をそれぞれについて記載してから結果をそれぞれについて記載するのは読みにくく、また初年度であるため多数の結果も出ていないこともあり、今年度の研究の進捗状況について分担研究者ごとに記載する。

サブテーマ 1 肝臓その他の合併症管理・医療連携
肝臓チーム（四柳・江口・三田・遠藤・湯永）では、ソホスブビルを用いた抗 HCV 療法を 2015 年から 2016 年にかけて行った HIV・HCV 重複感染者 38 名（ハーボニー 32 名、ソバルディ 6 名）のうち追跡が可能であった 24 名（ハーボニー 22 名、ソバルディ 2 名）に対して治癒判定 1 年後、2 年後の状態に関して AST、ALT、血小板数、AFP 値、総コレステロール値の追跡をおこなった、

ソバルディ投与例について、肝細胞癌の合併、代償性肝硬変の合併、新たな合併症は起きていない。

ハーボニー投与を行なった 22 例において、AST、ALT、血小板数、AFP 値の平均は治療終了時に上昇し、その後は横ばいであった。肝細胞癌の新たな発生や再発も認められなかった。

・四柳らは、HIV・HCV 重複感染者の予後に影響するバイオマーカーの探索を行う目的で、その候補の一つとして、8-OHdG の有用性に関する単施設での予備調査を行った。HCV 単独感染者 18 例、HIV・HCV 重複感染者 14 例を対象に解析を行った。両群の 8-OHdG 値はともにばらつきが大きく、両群に明らかな差は認めなかった。8-OHdG 値と Fib-4index との間には相関は認めなかった。

・江口らは、治療により HCV が排除された HIV/HCV 重複感染症例の肝予備能の推移を、を Model for end-stage liver disease(MELD) score、Child-Pugh grade、肝予備能試験であるインドシアニンググリーン負荷試験 15 分値 (ICGR15) およびアジアロ肝シン LHL15 にて後方視的に観察した。初診時に既に肝硬変に進展しており複数回の受信経過を観察できる 9 症例 (6 例は HCVRNA 陽性、3 例は HCVRNA 陰性) の経過を解析し、HCV 排除がその後の肝予備能に与える影響を検討した。HCVRNA 陰性化症例では、ほとんどの症例が不変もしくは改善しているのに対し、HCV RNA 陽性症例では、症例により異なるが、経時的に予備能が低下する症例が認められた。

・三田らは、肝がんだけでなく消化管のがんにフォーカスをあてた健診の在り方を考えるため、診療録から消化管癌を意識した検査の施行率を後方視的に精査した。大阪医療センター消化器内科でフォロー中の HIV/HCV 重複感染血友病患者 22 例を対象とした。後方視的に CEA および CA19-9 の測定状況、上部・下部消化管内視鏡の実施状況を検討した。その結果、過去 1 年間 CEA もしくは CA19-9 が測定されたのは 22 例中 12 例 (54.5%) で、すべて両検査を測定していた。12 例中 2 例が CEA の基準値をはずれ精査にまわっていた。過去 3 年以内に上部消化管内視鏡検査を施行されていたのは 22 例中 19 例 (86.4%) で、慢性肝疾患での食道胃静脈瘤精査目的を反映し、過去 1 年以内の CEA・CA19-9 測定率を上回っていた。下部消化管内視鏡検査を過去 3 年以内に受けたのは 22 例中 9 例 (40.9%) であり、上部消化管内視鏡検査の施行率を大幅に下回っていた。

・潟永らは、PMDA データを用いた薬害被害救済の個別支援 (セカンドオピニオン事業) を行った。ACC でヒアリングを行った 56 名中、ヒアリングを終了した薬害被害者の 29 名に病病連携支援を行った。内容は、診療に関する助言や提案として、肝移

植適応に関する相談、重粒子線治療の導入に関する相談、肝臓に対し ACC で集学的治療の後、地元での緩和ケアへ移行支援、抗 HIV 薬の見直しとアドバイス、地元主治医引退後の医療施設紹介、肺癌に対する先進医療の検討に伴う診療連携、かかりつけ医、ブロック拠点医、ACC スタッフによる出張カンファレンスがあった。社会資源の活用に関する助言や提案では、通院元の MSW に協力を得ながら、地元の障害福祉・介護サービスの調整、他科診療や肝炎治療医療費、個室料金発生への対応、年金申請相談を行った。この PMDA 事業により個別の問題を抽出し、病病連携をすすめることが、薬害被害救済に有効な手段であることが明らかとなった。

・潟永はまた、薬害被害者の高齢化に伴い虚血性心疾患の増加が問題となっていることにかんがみ、循環器科との協力で虚血性心疾患診断法の研究についての倫理審査を終えて研究の準備中である。

＜サブテーマ2 運動機能の低下予防＞

・運動機能の低下予防を中心として社会参加の契機ともなるリハビリ検診会は、藤谷を中心として柿沼・大金・遠藤が協力し全国 5 か所で実施された。合計 73 名 (全患者の 1 割) が参加し、患者の満足度は高かった。また多職種による運営でワンストップの相談の場でもあり交流の場でもあることから、スタッフの満足度と、スタッフにおける知識の普及にも効果があることが示された。

・遠藤は、北海道で初めてのリハビリ検診会について報告している。平成 30 年 10 月 20 日 (土) に実施され、他地区での検診会に準じた内容に加えて、雪中歩行の必要な北海道住民のため、バランス評価を追加して行った。参加者は 14 名であり、片脚立位能力が極めて低下していることが明らかとなった。患者満足度は高く、患者間の交流の場としても機能していた。

・NCGM で行われた第 6 回のリハビリ検診会の結果からは、患者群において、関節可動域・筋力・歩行速度の同世代健常者に比しての低下が認められた。継続参加者においては、歩行速度の改善の見られた症例もあった。疼痛や関節可動域の低下は日常生活機能の低下の要因となっていた。外出や家事の困難があり、今後さらに悪化する可能性が示唆された。運動機能の維持、日常生活機能の維持、外出や家事の困難に対する支援対策の立案が必要である。

・装具治療は血友病性関節症において一般的な治療法だが、装具の使用状況について解析し、痛みがあっても装具を使用しない症例や、使用を中断する症例があることがわかった。使用が継続されるような装

具の開発が必要であり、肘装具については、「軽さ」「動かしやすさ」「目立たないこと」が求められていることがわかった。

<サブテーマ3 神経認知障害及び心理的支援>

・今井らは、血友病 HIV 感染者の認知機能障害 (Neurocognitive dysfunction of Hemophilia HIV-Infected Patients : NHHPs) の有病率とその特徴を把握し、その関連因子を検討した。ACC に通院中の適格基準を満たした、血友病 HIV 感染者 59 名を対象として、J-HAND 研究と同一の神経心理検査、精神科医の診察を行い、診療録から評価項目を収集した。J-HAND 研究の非血友病 HIV 感染者のデータのうち ACC 通院中の者 388 名を対照群として、NHHPs の有病率の χ^2 乗検定を行った。また、NHHPs の関連因子について二項ロジスティック回帰分析を行った。その結果、NHHPs の有病率は 48% であり、無症候性神経認知障害 34%、軽度神経認知障害 13%、HIV 関連認知症 1.8% であった。これは非血友病 HIV 感染者での 23% と比較して、有意に多かった ($p < 0.001$)。二項ロジスティック回帰分析を行った結果、NHHPs の関連因子は、教育歴 (OR 0.267, 95% CI 0.083-0.854, $p = 0.026$) であった。有症候群だけの関連因子は、血友病性関節症あり (OR 11.998, 95% CI 1.130-127.403, $p = 0.039$)、脳血管性障害の既往 (OR 10.993, 95% CI 1.779-67.922, $p = 0.010$) であった。

<サブテーマ4 生活レベルでの健康・日常生活実態の調査と支援>

・柿沼らは、健康状態や通院実態、転院・転居意向、生活実態などについて郵送アンケートを実施した。2019 年 1 月に 441 通発送し、2・19 時点で 205 通 46.5% の回収率であった。解析は次年度の予定である。

・柿沼らは、これまで実施してきた医療行為を伴わない訪問看護師による健康訪問相談について支援の成果、支援の妥当性の評価を行うため、アンケート調査並びにケーススタディ分析を行った。医療行為を伴わない健康訪問相談とは、予防的観点から、通院時以外の体調や生活状況を把握し、安心安全な地域生活での長期療養の実現を目指すもので、対象は全国の薬害 HIV 感染被害患者のうちの希望者である。支援内容は、月 1 回、訪問看護師が患者の自宅等に訪問するものであり、生活領域を含む通院と通院の間の実態を把握し相談対応する。訪問看護師へのバックアップサポートとしては、生活に関しては(社福)はばたき福祉事業団が、医療に関してはエイズ治療・研究開発センター (ACC) が助言を行え

る体制とし、医療必要時は、通院医療機関との連携、通常の訪問看護の移行などを行った。

実施中の 12 名の症例及び看護師にそれぞれアンケートを行った結果、患者の支援満足度は高く、他の患者にも推奨できるとの回答だった。満足要因としては、健康状態の相談ができること、福祉や制度の相談ができること、相談相手ができることで信頼感・安心感が得られることなどであった。訪問看護師からは、健康にかかわる問題に継続的にかかわれたこと、患者との関係性や相互理解の向上、患者からの学びがあったことが回答された。

12 症例のケーススタディ分析からは、健康訪問相談の支援成果として、①自己表出の抑制の緩和 (HIV 感染を隠して生活するストレスの緩和)、②安心できる地域生活のゲートキーパーの確保、③健康悪化予防や生活の向上、④地域生活のしずらさの解消、⑤高齢化や病状の悪化の早期の気づきが挙げられた。

・柿沼らはまた、iPad を用いた生活状況調査を 18 名に継続している。約 8 割の症例でほぼ毎日の入力となされている。「かゆみ」「ふらつき」が自覚症状として多いことがわかったため、2018 年 7 月に「かゆみとふらつき・店頭に関するアンケート調査」を郵送で実施した。アンケートの結果、8 割が「かゆみあり」と回答し、4 割が「ふらつきまたは転倒あり」と回答していた。

・柿沼らはまた、長期療養における実際の事例における具体的支援内容と費用の解析として、柿沼は 2 名の生活居住環境モデル調査を行った。専門的医療機関近隣への転居 2 症例について、メリットとデメリットおよび医療にかかわる生活コストについて検討した。転居の経緯は医療へのアクセスの改善目的であり、転居後、通院時間・費用の短縮を得ている。しかしながら転居費用と都心であるための生活費の負担増があった。

・大金は、「医療」と「生活の質の向上」の保証に対し、療養の場の選択や、療養に必要な制度・支援体制に不足がないかどうかを検討するために、事例検討を行った。

頭蓋内出血後の後遺障害で要介護 5 の在宅療養症例では、妻とケアマネジャーが相談しつつ支援内容を工夫し、サービス関係者の連携は良好であった。しかし、通院時の県外専門病院への介護タクシー代 6 万円の自己負担があり、また妻が介護で就労できないため、経済面では貯金を切り崩す生活であった。

脳出血後遺症、要介護 5 で介護付き有料老人ホームに入所している症例では、施設で対応のない個別支援サービスへの自己負担、専門医療機関受診時の

交通費、遠方に住む母親の交通費等が負担となっていた。

・大金らはまた、療養先の検討を行うための3つのツール「療養先検討シート」「医療・福祉・介護の情報収集シート・アセスメントシート」「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」について事例をもとに改定した。

<サブテーマ5 生活の質>

・竹谷らは、「血友病患者の QOL 調査」のために、既存の調査「エイズ発症予防に資するための血液製剤による HIV 感染症の調査研究（白阪先生）」「厚生労働省委託事業 血液凝固異常症全国調査（瀧先生）」及び竹谷らが昨年度まで実施していた「血液凝固異常症の QOL に関する研究」についてその性質と内容の比較検討を行った。また、国立研究開発日本医療研究開発機構感染症実用化研究事業エイズ対策実用化研究事業「血友病とその治療に伴う種々の合併症克服に関する研究の分担研究である H27 年～H29 年度「血液凝固異常症の QOL に関する研究」結果から非加熱製剤使用世代となる 30 歳以上の血友病患者だけを対象として、血友病患者に対する HIV 感染の影響について予備解析を行った。HIV 感染者（157 名）と比べて、非感染者（272 名）は比較的年齢は高く定期補充療法の実施率が低いものの、（関節内）出血や標的関節が少なく、身体機能が保たれているという結果となった。これは非加熱製剤を頻回に使用する必要がなかった患者は HIV に感染するリスクが低かったことが影響している可能性があり、その解析のために年齢的な影響だけでなく年代的影響を調査する必要があると考えられた。これらの検討を踏まえ、かつ柿沼の前述の全国調査とは間をあげ、2019 年度には新たなアンケートを作成し実施の予定である。

・石原は、長期療養症例における縦断的変化の検討研究を準備した。過去に、1993 年（ART 前）に 63 名を対象とした調査研究があり、その対象者を対象として 2000 年（ART 後）に調査が行われ、生存者 30 名に調査が行われている。これらの症例を対象として、25 年間の振り返りによる縦断的変化を調査する研究を行うこととし、関連文献の検討を行った。

（倫理面の配慮）

各分担研究者の研究は、それぞれ倫理委員会の審査を得ているか、または準備中である。

D. 考 察

内科的合併症について、まず、HCV との重複感染については引き続き経過観察が必要である。コホートに対しバイオマーカーを含めて前向き研究を行うことで、HCV 長期罹患症例の SVR 駆除後の発がんリスクについて本邦でも未経験のデータの集積が可能である。HCV との重複感染症例においても SVR が達成された症例は、繊維化の進行が緩やかである可能性が示唆されている。このことは、肝移植適応について緊急度ランクアップを従来通りに適用すべきかどうかの検討も要する課題であり引き続き検討する。

一方、肝がん以外の消化管がんの早期発見体制は未確立であることが示され、心血管疾患など、その他の内科的合併症についても、早期発見・支援体制の構築が重要である。

神経認知障害も高率に存在することが明らかとなった。これらの合併症や併存症について、適切な早期発見と支援が可能となるよう、医療体制班とも協力して体制の構築が必要である。

医療には専門性だけでなく連携が必要であり、そのマネージメントが重要である。医療と介護を適切に受けて健康状態を維持するには、さらに心理面での安定、そして生活の基盤も長期療養には重要である。本研究では、それらの課題を検討している。

まず、問題点の悪化の前に予防的に介入をすることを実証研究中である。すなわち、肝検診やその他の検討中の内科合併症の管理、リハビリ検診会を通じた健康悪化予防活動、医療を伴わない訪問看護事業、iPad をもちいた生活状況の報告相談システムなどである。相談相手である両親の高齢化にさしかかり、相談相手の確保は、心理的にも内科的な管理にも関連する重要なポイントであり、それをいかに早めに準備するかが今後の長期療養体制構築のカギとなる可能性がある。

内科的安定は心理面の安定にもつながるが、相談相手の確保も心理的な安定につながり、かつその相談により健康面での改善も得られる。例えば訪問看護事業では、患者心理としては、導入時には、関係構築には心配や不安があり、徐々にそれらが解消する。患者の自己表出、意思決定等にいたるまでには、相応の期間が必要である。関係が構築されると、安心感につながり、切れ目のない継続的な支援となる。

湯永らの PMDA セカンドオピニオン症例への個別支援の報告、柿沼らの訪問看護の報告、大金らの症例検討からは、医療や介護への適切なアクセスには、単に選択肢が用意されるだけでなく、その利用を支援し、あるいは調整する、ゲートキーパーな

いしコーディネーター的な役割を担う人材が必要であることが明らかとなった。支援の選択肢の増加とともに、このような患者の立場に立った支援者の育成も必要であろう。

患者にとっての生活レベルでの健康・日常生活実態の調査は、経済的な面も含めて積極的に行われ、移動能力と二条生活機能の低下の中で、専門的医療機関へのアクセスを確保することが長期療養における重要な課題となることが明らかとなった。今後はケースの継続分析及び全国調査結果の分析も踏まえてより課題と支援方法の選択肢を明確にしていきたい。

ふたつの QOL 調査について、今年度は十分な準備を行い、来年度の実施が予定されている。

また、心理的支援についての前向き研究、外来リハビリテーション技法についての前向き研究が計画されており、来年度の実施が予定されている。

今年度の本研究班では、分担研究者間の連携が積極的に班会議内外で行われ、まさに、長期療養にはさまざまな科・職種の連携が必要であることを具現化した活動となった。

引き続き実証的な研究を進め、地域格差のない、あるいは地域特性に対応した、長期療養体制の構築の実現に向けて提言や活動を行っていく。

E. 結 論

非加熱血液製剤による HIV 感染血友病等患者の長期療養上の問題点の実態を調査した。共感染の肝炎についてはウイルス駆除後の経過観察を行い、その他の内科合併症についても検討を開始している。神経認知障害の高頻度合併も明らかとなり、心理的支援とともに対策の必要性が示唆された。運動機能の維持のためのリハビリ検診会が多面的な役割を果たし、運動機能および日常生活機能の維持に貢献することが示唆された。複数の実証研究から、専門的かつ包括的医療へのアクセスおよび経済的な問題があることが明らかとなった。

専門的医療から生活の基盤まで多岐にわたって対応が必要なのが、中高年に差し掛かっている HIV 感染血友病患者の特色であるため、多角的な検討が必要である。

今後も非加熱血液凝固因子製剤による HIV 感染血友病等患者の長期療養体制の構築には実証的検討に基づく提言が必要である。

F. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

特になし