

厚生労働行政推進調査事業費補助金エイズ対策政策研究事業

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

平成28年度 総括・分担研究報告書



2017(平成29)年3月

研究代表者 **木村 哲**
公益財団法人 エイズ予防財団

目 次

平成 28 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.....	6
研究代表者 木村 哲 (公益財団法人エイズ予防財団/ 東京医療保健大学)	

2) 分担研究報告書

サブテーマ 1：全国の HIV 感染血友病等患者の健康状態・日常生活の実態調査と支援に関する研究	
A. 全国の HIV 感染血友病等患者の健康状態・日常生活の実態調査と支援に関する研究	20
研究分担者 柿沼 章子 (社会福祉法人はばたき福祉事業団)	
B. HIV 感染血友病患者の健康状態に関する検討.....	26
研究分担者 照屋 勝治 (国立国際医療研究センター病院)	
サブテーマ 2：合併 C 型慢性肝炎に関する研究	
A. 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.....	34
研究分担者 江口 晋 (長崎大学大学院)	
B-1. HIV 感染合併 Genotype 3 型の C 型慢性肝疾患に対する Sofosbuvir・Ribavirin 併用 12 週の治療成績.....	36
研究分担者 三田 英治 (国立病院機構大阪医療センター)	
B-2. HIV 感染合併 Genotype 1 型及び 2 型の C 型慢性肝疾患に対する Sofosbuvir 使用成績.....	40
研究分担者 四柳 宏 (東京大学医科学研究所)	
C. HIV/HCV 重複感染の肝病態推移に関する理論疫学的研究.....	44
研究分担者 田中 純子 (広島大学大学院)	
サブテーマ 3：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	
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.....	48
研究分担者 藤谷 順子 (国立国際医療研究センター病院)	
サブテーマ 4：HIV 感染血友病等患者の医療福祉と精神的ケアに関する研究	
A. HIV 感染血友病等患者の医療福祉とケアに関する研究.....	56
研究分担者 大金 美和 (国立国際医療研究センター病院)	
B. 血友病 HIV 感染者における HIV 関連神経認知障害に関する研究.....	72
研究分担者 今井 公文 (国立国際医療研究センター病院)	
C. 非加熱血液凝固因子製剤による HIV 感染血友病等患者における心身健康と社会的要因に関する調査研究.....	76
研究分担者 中根 秀之 (長崎大学大学院)	
サブテーマ 5：HIV 感染血友病等患者に必要な医療連携に関する研究	
HIV 感染血友病等患者に必要な医療連携に関する研究.....	82
研究分担者 湯永 博之 (国立国際医療研究センター病院)	
3) 研究成果の刊行に関する一覧表.....	89
4) 研究成果の刊行物・別刷.....	94

平成 28 年度 厚生労働行政推進調査事業費補助金エイズ対策政策研究事業
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

研究組織

サブテーマ 1：全国の HIV 感染血友病等患者の健康状態・日常生活の実態調査と支援に関する研究

- 柿沼 章子（社会福祉法人はばたき福祉事業団 事務局長）
照屋 勝治（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 病棟医長）

サブテーマ 2：合併 C 型慢性肝炎に関する研究

- 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）
遠藤 知之（北海道大学病院血液内科 講師）
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）
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）
三田 英治（国立病院機構大阪医療センター統括診療部 部長）
四柳 宏（東京大学医科学研究所附属先端医療研究センター感染症分野 教授）

サブテーマ 3：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

- 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 医長）

サブテーマ 4：HIV 感染血友病等患者の医療福祉と精神的ケアに関する研究

- 今井 公文（国立国際医療研究センター病院精神科 診療科長）
○ 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）
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 教授）

サブテーマ 5：HIV 感染血友病等患者に必要な医療連携に関する研究

- 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）

（○印：サブテーマ責任者、敬称略、五十音順）

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

木村 哲 公益財団法人エイズ予防財団理事長／東京医療保健大学学長

研究要旨

HIV 感染血友病等患者は HIV 感染自体による、あるいは抗 HIV 療法の副作用による糖代謝異常や脂質異常に加え、長期療養に伴う高齢化とそれに伴う関節症悪化による日常活動能の低下、精神的な問題等々を抱えている。患者参加型で患者の日常生活状況とニーズを明らかにし、医療と社会福祉が連携して最良の医療やケアを提供できる仕組みの構築に資することを目指して研究した。研究は 1～5 のサブテーマで実施した。以下にその研究結果の概要をサブテーマ毎に示す。

1. 全国の HIV 感染血友病等患者の健康状態・日常生活の実態調査と支援に関する研究：

患者参加型で患者の健康状態、日常生活の実態調査を実施した。訪問看護ステーションとの協働による「訪問健康相談」は 11 人に実施でき、10 名において相談に対する信頼感が得られ、また、生活閉鎖感の緩和、信頼できる支援伴走者がいることへの安心感、将来の療養に対する安心感などが生まれ高い利用満足度を得た。今後、推進すべき施策の一つと考えられる。抗 HIV 療法（ART）により、HIV 感染血友病等患者の 25 歳時平均余命は約 12 年延長した。

全国拠点病院調査では全体で 504 例の HIV 感染血友病等患者の情報が得られ、把握率が大幅に改善した。これは生存 HIV 感染血友病等患者全体の 70.5%に相当する。DAA 治療による治癒が 24%あり、自然治癒およびインターフェロン治療による治癒と合わせ全体の 77%が治癒しているという結果であり、昨年度調査の 58%から大幅に改善が見られた。

2. 合併 C 型慢性肝炎に関する研究：

患者参加型研究において、血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する非侵襲的な肝線維化・門脈圧亢進症評価ツールとして、APRI (AST-platelet ratio index)、FIB4 を提唱した（カットオフ値、APRI：0.85、FIB4：1.85）。2015 年 1 月以降の上部消化管内視鏡施行症例のべ 69 人で前向きな検討を行ったところ、カットオフ値の感度・特異度は APRI：77.3%・68.1%、FIB4：95.5%・53.2%で APRI は特異度が、FIB4 は感度がそれぞれ優れていた。

患者参加型で行った直接作用型経口抗 HCV 薬（DAA）による HIV/HCV 重複感染治療試験では HCV Genotype 1 型：33 名、HCV Genotype 2 型：6 名に対し、Genotype 1 型の場合は Ledipasvir/Sofosbuvir を、Genotype 2 型の場合は Sofosbuvir + Ribavirin を、それぞれ 12W 投与した。持続的抗ウイルス効果（SVR12）は 100%であった。また、特記すべき副反応は認めず、安全性、有効性において極めて良好な成績であった。国立病院機構大阪医療センターでは Genotype 1 型の患者（HIV/HCV 重複感染血友病患者 6 名、HCV 単独感染血友病患者 7 名、HCV 単独感染非血友病患者 6 名）に Ledipasvir/Sofosbuvir を投与し、全員で SVR12 が達成された。

マルコフモデルによる理論疫学研究では 7 施設の 277 例を用い、HIV/HCV 重複感染血友病等患者の HCV の病態推移モデルが作成できた。

3. 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：

東京および全国均霑化の一環として東北地区（仙台）で運動器検診会を、また、名古屋でプレ運動器検診会を開催した。東京での運動器検診会にはこれまでに最も多い参加が得られた。これらはいずれも患者参加型である。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、これらは年齢と共に増悪して日常生活の ADL を低下させていた。

リハビリテーション介入による筋力改善の有無を比較するために、PT（理学療法士）訓練（月 1 回程度）6 か月と自主トレーニング 6 か月のクロスオーバー試験を実施した。PT 訓練先行群が自主トレーニング先行群に勝っていたが、自主トレーニングでも筋力の回復が認められた。今後、血友病性関節症の PT によるリハビリテーションを全国に広めて行くための根拠となるものである。

4. HIV 感染血友病等患者の医療福祉と精神的ケアに関する研究：

近い将来、サポート体制や家庭経済が脅かされる可能性のあるケースや就労に関する課題を持つケースが増えていくことが明らかとなった。予測されるサポート力の減弱化では 50 代の患者の未婚率と親との同居率が高いことが年代別特徴として挙げられた（50 代患者の未婚率；80.0%、親の年齢；70 代～80 代）。

DISC-12（Discrimination and Stigma Scale-12）によるスティグマ体験の因子の内、「健康とプライバシーの侵害」にはうつ病診断「あり群」と「なし群」の間に有意差が認められた。ACC に通院中の HIV 感染血友病等患者 69 名の内、29 名で精神科医による評価が済み、Frascati Criteria をもとにした HIV 関連神経認知障害（HAND）の有病率は 41%であった。

5. HIV 感染血友病等患者に必要な医療連携に関する研究：

ACC 通院中の HIV 感染血友病等患者 72 名の内、過半数の 38 名に高血圧、高脂血症、糖尿病など生活習慣病関連の病態が認められ、これらの重複例も数多く認められた。関連他科と連携し生活指導する必要がある。

HCV Genotype 3 型の患者 3 名に対し臨床試験として Sofosbuvir と Daclatasvir の併用による DAA 療法を導入した。SVR12 は 100%で、安全性に問題はなかった。

研究分担者（50 音順）

今井 公文	国立国際医療研究センター病院精神科 診療科長
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
遠藤 知之	北海道大学病院血液内科 講師
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
柿沼 章子	社会福祉法人はばたき福祉事業団 事務局長
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
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
照屋 勝治	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 病棟医長
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 教授
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 医長
三田 英治	国立病院機構大阪医療センター統括診療部 部長
四柳 宏	東京大学医科学研究所附属先端医療研究センター感染症分野 教授

研究協力者

山本 暖子 東京医療保健大学

A. 研究目的

HIV 感染血友病等患者の 95% が HCV に重複感染した。重複感染例では HCV 単独感染例より HCV 疾患の進行が速いことが知られている。幸いこれまでの PEG-IFN + リバビリン療法等により約半数において HCV 疾患は治癒状態にあるが、残る半数では PEG-IFN + リバビリン療法は無効あるいは適応外の例が多く、感染後約 30 年が経過していることから、HCV 疾患が顕在化・深刻化しており、毎年数名が HCV 疾患で死亡している。IFN の併用を必要としない直接作用型経口抗 HCV 薬 (DAA) がわが国でも承認されつつあり、慎重かつ早急に新規薬による治療法の安全性・有効性を確認し、HCV 疾患の克服早期実現を目指して全国の重複感染者の治療に使用できるようにすることは極めて重要かつ有益と考えられる。

HIV 感染血友病等患者は HCV 重複感染に加え、長期の療養と高齢化に伴う多くの課題も抱えている (糖代謝異常や脂質異常、動脈硬化、骨量減少、関節症悪化による日常活動能力の低下、精神的な問題等々) ため、患者の日常生活を一層困難にしている。

この研究班は上記のような HIV 感染血友病等患者が抱えている諸問題を解決・改善・支援しつつ、HIV 感染血友病等患者の生命予後を改善し、地域格差なく長期にわたり安心して療養に専念できる体制の構築に資することを目的として計画された。その長期的体制の確保・整備は和解項目の恒久対策そのものでもあり、本研究は極めて重要、かつ、必要度・緊急度の高い研究である。

患者中心の患者参加型研究であることが大きな特色と言える。研究組織には患者団体「はばたき福祉事業団」から研究分担者が参加しているほか、多数の当事者が研究協力者として関わっている。

B. 研究方法

研究方法としては次の 1 から 5 のサブテーマに分け 3 年計画で継続的に検討する。今年度はその 2 年目である。グループ間で情報を共有し、強い連携のもとに研究を進める。患者の了解のもと、各グループの情報を統合し、一人一人の患者に対する最適な解決法を検討する。

1. 全国の HIV 感染血友病等患者の健康状態・日常生活の実態調査と支援に関する研究 (研究分担者：柿沼、照屋)：A) 訪問・聞き取り調査等により、患者の健康状態、日常生活上の制約、肝および腎の状況等を調査し、患者の実態とニーズを明らかにしていく。タブレット型 PC (i-Pad) を用いた生活状況

調査も継続し、双方向的情報交換により患者の疾患自己管理と受診行動を支援する。また、訪問看護ステーション等との連携により訪問健康相談を試み、その効果を評価する。抗 HIV 療法 (ART) 開始前後の生存曲線を比較する (担当：柿沼)。B) HCV による肝疾患や脳血管障害等の全国拠点病院実態調査を行う (担当：照屋)。

2. 合併 C 型慢性肝炎に関する研究 (研究分担者：江口、遠藤、渦永、田中、三田、四柳)：A) 患者がどの地域に居住していても同じ基準で進行度の評価を受けられるようにするため、先行研究において作成した「C 型慢性肝炎評価法ガイドライン」の妥当性を 5 施設共同研究で検証する (担当：江口)。B) HIV 感染があると C 型慢性肝炎の進行が速く、今や HCV 疾患が生命予後規定因子となっているが、最近承認されつつある DAA には抗 HIV 薬との相互作用が少なく、高い安全性と有効性が見込まれているものがある。新規薬による治療を慎重かつ早急に 5 施設共同研究により開始し、安全性・有効性を確認し、結果を全国に発信する (担当：四柳)。C) HIV/HCV 重複感染血友病等患者の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 モデルを適用し理論疫学研究を行った。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、大阪医療センター、北海道大学、長崎大学に受診・入院中の HIV/HCV 重複感染者 395 例の長期にわたる検診データの内、解析可能な 277 例 (4,459 年・病態推移情報) を対象とした (担当：田中)。

3. 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)：HIV 感染血友病等患者の高齢化と共に関節の拘縮、運動能力の低下が進んでいる。A) 運動器検診、研修会を開催し患者と技師を指導し、安全な血友病性関節症等のリハビリテーション技法と補助装具に関する研究成果を広める。B) 先行研究で作成した「血友病リハビリテーションガイドライン」を普及し、定期体操指導やリハビリによる運動能力、ADL の維持・改善の程度を評価するため、対象者を PT 訓練先行と自主トレーニング先行の 2 群に分け、6 か月後これをクロスオーバーし筋力回復の状況を比較する (担当：藤谷)。

4. HIV 感染血友病等患者の医療福祉と精神的ケアに関する研究 (研究分担者：大金、中根)：HIV 感染血友病患者の療養が長期化するに従って、医療福祉面での支援、精神的な支援の必要度が高まっている。A) 患者の長期療養環境の基盤となる受け入れ要件を関係者と検討し、医療・福祉・介護の協働プロセスを構築する (担当：大金)。B) HIV 感染血友

病等患者のヘルス・リテラシーに関する意識調査を行う（担当：中根）。HIV 関連神経認知障害（HAND）の調査を行う（担当：今井）。

5. 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：瀧永）：A) 先行研究で作成した「診療チェックシート」を全国に普及し、HIV のみならず、肝、心、腎、糖、脂質、骨、関節、リハビリ、精神面にも配慮した診療が全国で格差なく根付くよう努力する。B) 患者が抱える問題の解決に繋げるための患者の新たな医療ニーズを掘り起こす（担当：瀧永）。

倫理面への配慮

HIV 感染血友病等患者の聞き取り調査を初めとする実態調査、個別の症例評価、臨床データの取得・解析については、各実施施設の倫理委員会の承認を受ける。患者調査に際してはインフォームドコンセントによる同意を書面で得る。個人情報については、担当者以外には連結できない形とし、情報データベースは外部と接続されていない PC に保管し管理する。

C. 研究結果

平成 28 年 6 月と平成 29 年 1 月に班会議を開催し、情報を共有した。

サブテーマ 1 「全国の HIV 感染血友病等患者の健康状態・日常生活の実態調査と支援に関する研究」の聞き取り調査では、生存率の高い都市部と低い地方を比較したところ、地方の課題は、生活と医療のつながりが弱く、相談機会が乏しい為、自己解決せざるを得ない傾向にあった。医療行為を伴わない訪問健康相談（訪問看護ステーションの活用）を 11 か所で実施した。初めは第三者を家にいれることへの抵抗感もあったが、予防的訪問健康相談を繰り返すうちに次第に受け入れも良くなり、相互の信頼関係も醸成されていった。患者に地域生活の安心感が生まれ自己抑制意識が緩和され、患者の自己表出がみられるようになった。生活や社会資源等の相談、社会参加、不安消失（独居・医療への不安）等の支援成果があった。地域での生活が回復可能であることが明らかとなった。

iPad を用いた生活状況調査では、より個別化した相談支援を実施した結果、患者の自己管理の改善と、治療時や健康訪問相談で利用するなど活用場面が広がった。専門家による定期的な相談システムの導入も行い、健康問題の自覚の向上、相談に対する信頼感が高まった。

また、ART 開始前 10 年間（1986 年 6 月～1996 年 5 月）と開始後初期の 10 年間（1996 年 6 月～2006 年 5 月）およびその後の 10 年間（2006 年 6 月～2016 年 5 月）の、3 期間の 25 歳時平均余命を比較した。ART 開始前の平均余命（27.8 歳）に比べ、最初の 10 年では 5 年延長し、その後の 10 年では更に約 7 年、計約 12 年延長していることが判明した。それでも一般男性との比較では 25 歳時平均余命はまだ約 15 年及ばない状況が明らかになった。

全国拠点病院の調査では全体で 504 例（昨年度は 394 例）の HIV 感染血友病等患者の情報が得られ、把握率が大幅に改善した。これは現在生存している HIV 感染血友病等患者全体（推定 715 例）の 70.5% に相当する。DAA 治療による治癒が 24% あり、自然治癒およびインターフェロン治療による治癒と合わせ全体の 77% が治癒しているという結果であり、昨年度調査の 58% から大幅に改善が見られた。過去 2 年間（2014 年 10 月～2016 年 9 月）で 10 例が死亡しており、調査開始以来最も少ない数字となった（過去 4 回の調査では古い順に、13 例、13 例、15 例、16 例）。死因は肝炎関連が 2 例（肝不全 1 例、肝癌 1 例）、出血関連死亡（3 例）であった。非死亡例も含む合併症として今年度より脳心血管疾患発生状況の調査項目を加えたが、脳出血が 3 例と最も多かった。

ACC の長期的血液検査の推移では CD4 数で表される免疫能は 2000 年以降現在も緩やかな改善傾向が持続的に見られている。免疫正常と判断される CD4 > 500/μL の割合も増加傾向であり、2016 年時点で薬害患者の 65% を占めている。重度免疫不全と判断される CD4 < 200/μL の患者も次第に減少し、2016 年にはついにゼロとなった。GPT 分布の推移では 2015 年に正常であった割合の増加が見られ、2016 年も同じ傾向が確認された。さらに、2015 年まで 2 割強で GPT ≥ 100 IU/L の重度肝機能異常を示していたが、2016 年にはこの割合が 10% も低下しており、これも肝機能が急激に改善している事を示している。2016 年より導入され始めた DAA による治療の影響であると推測される。

腎機能の指標である血清クレアチニン（Cre）の推移を見ると 10% の患者で腎機能異常が見られており、Cre > 2.0mg/dL の割合は経時的な増加傾向がみられた。これらは透析予備群と考えられ、今後も動向を注意深く観察する予定である。

サブテーマ 2 「合併 C 型慢性肝炎に関する研究」では、患者参加型肝検診等のデータを用い、血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する非侵襲的な肝線維化・門脈圧亢進評価ツールとして、一般

肝機能検査から算出される APRI (AST-platelet ratio index)、FIB4 の有用性を提唱してきた。内視鏡を施行された症例をもとに食道静脈瘤の有無でカットオフ値を設定したところ、APRI : 0.85、FIB4 : 1.85 であった。

2015 年 1 月以降の上部消化管内視鏡施行症例延べ 69 名で前向きな検討を行ったところ、22 名 (31.9%) に食道静脈瘤を認めた。カットオフ値の感度・特異度は APRI : 77.3%、68.1%、FIB4 : 95.5%、53.2% で APRI は特異度が、FIB4 は感度がそれぞれ優れていた。静脈瘤を認めた 22 名のうち、脾摘後の 1 例を除いていずれかのカットオフ値が陽性であった。肝機能良好であっても、このカットオフ値を超えた場合は肝臓専門医へコンサルトし、内視鏡で静脈瘤の有無をチェックすべき、として全国の医療機関向けのガイドラインを作成し情報発信した。

5 施設共同研究で行った DAA による HIV/HCV に重複感染した患者 39 名 (HCV Genotype 1 型 : 33 名、HCV Genotype 2 型 : 6 名) に対し、Genotype 1 型の症例には Ledipasvir/ Sofosbuvir 配合錠 1 錠を、Genotype 2 型の症例には Sofosbuvir と weight-based Ribavirin をそれぞれ 12 週間投与した。全例で特記すべき副反応は認められず治療の継続が可能であった。最終的に Genotype 1 型の 33 例、Genotype 2 型の 6 例、全例が SVR12 が達成された。この結果を公表し全国に情報発信して行く。

ACC では Genotype 3 型 3 例に対し、臨床試験として Sofosbuvir + Daclatasvir 併用を試みた。いずれも明らかな副作用はなく、全例で SVR12 が達成できた。海外のデータと同様、重複感染者にも安全に使用できると思われる。国立病院機構大阪医療センターでは Genotype 1 型の患者 (HIV/HCV 重複感染血友病患者 6 名、HCV 単独感染血友病患者 7 名、HCV 単独感染非血友病患者 6 名) に Ledipasvir/Sofosbuvir を投与し、全員 SVR12 を達成した (HIV/HCV 重複感染血友病患者 6 名は 5 施設共同研究に参加した)。

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 395 例を対象とし、数理疫学的手法である離散時間有限 Markov モデルを適用し、肝病態推移を予測した。データクレンジングの結果、277 例 (4,459 年・びゅたい推移情報) で解析可能であった。その結果、HIV/HCV 重複感染血友病等患者の HCV の病態推移モデルを作成した。20 歳で無症候性キャリアだった患者の 30 年累積肝疾患罹患率は、インターフェロン療法等の治療効果が無い群では無症候性キャリア 15.7%、慢性肝炎 57.7%、肝硬変 23.3%、肝癌 3.2% であった。治療効

果があった群ではそれぞれ 55.3%、32.6%、10.3%、1.8% で、明らかな差が認められた。

サブテーマ 3 「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」 では、東京 (ACC) で第 4 回目となる運動器検診会を開催し、東北地区 (仙台) で第 1 回運動器検診会を開催した (プレ運動器検診会を昨年度開催)。また、名古屋でプレ運動器検診会を開催した。血友病患者の関節拘縮状況、筋力低下等等の知見が蓄積された。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。これらの運動能力の低下・障害は年齢と共に増悪していた。

リハビリテーション介入による筋力改善の有無を比較するために、患者参加型で PT (機能訓練士) 訓練 (月 1 回程度) 6 か月と、自主トレーニング 6 か月のクロスオーバー試験を実施した。これまで、12 か月の試験を修了した 8 名では、PT 訓練先行群が自主トレーニング先行群に勝っていたが、自主トレーニングでも筋力の回復が認められた。今後、血友病性関節症のリハビリテーションを全国に広めて行くための根拠となるものである。全国均霑化を目指して行く。

サブテーマ 4 「HIV 感染血友病等患者の医療福祉と精神的ケアに関する研究」 の内、医療福祉では ACC 通院患者 40 名を対象に情報収集アセスメントシート / 療養アセスメントシートを活用し救済医療における患者の病状管理と福祉・介護サービスの利用状況等をヒアリングした。その結果、近い将来サポート体制や経済状況が脅かされる可能性のあるケースが多いこと、就労に関する課題をもつケースが多いことが明らかとなった。予測されるサポート力の減弱化では調査結果から、50 代の未婚率が 80% と高いことが年代別特徴として挙げられる。内閣府が公表した 2010 年度『子ども・子育て白書』によると、全国男性の 50 歳時の未婚率 (生涯未婚率) は 20.14% であり、患者の 50 代未婚率 80.0% と大きな乖離があった。その一因として、50 代患者の HIV 感染告知年齢が、一般の結婚適齢期 (20-34 歳) とほぼ重なっていたことに関連していると推測された。また、50 代患者は他の年代に比べ、親との同居率が高かった。患者の第一の理解者、支援者は親であったが、親の年齢は 70 代、80 代に移り、今後、更にサポート力が減弱すると予測される。

調査項目「現状で困っていること」でも、親の介護の問題が提起されており、新たなサポートの形成が喫緊の課題といえる。5 年後、10 年後には、患者の多くは親の介護および看取りに直面する。同時に加齢

により患者自身の介護、医療への依存度も上昇する。「HIV 感染血友病等患者における心身健康と社会的要因に関する調査」では DISC-12 (Discrimination and Stigma Scale-12) によるスティグマ体験の因子分析を行った(95 名中、解析可能例 86 名)。その結果、「対人コミュニケーションと社会生活の障害」、「就職と学習場面の障害」、「健康とプライバシーの侵害」、「家族との関係」、「近隣住民や住居の安全性の侵害」、「公共社会生活の障害」の 6 因子が抽出された。更に、これらのうち「健康とプライバシーの侵害」にはうつ病診断「あり群」と「なし群」の間に有意差が認められた。

HAND の調査では、2016 年 5 月 1 日から 12 月 31 日までに ACC に通院した血液製剤による成人 HIV 感染者 69 名中、8 名が除外基準に該当し、5 名が参加拒否、1 名が参加保留となった。研究参加者 55 名の内、29 名が神経心理検査と精神科医の診察を終了した。認知機能に影響をきたしうる精神疾患を合併していた 2 名を除いた 27 名の神経心理検査を解析した結果、11 名(41%)が HAND に該当しており、血液製剤を感染経路しない HIV 感染者の HAND 有病率(26%)と比較すると高い傾向にあった。

サブテーマ 5 「HIV 感染血友病等患者に必要な医療連携に関する研究」では、ACC に定期通院している HIV 感染血友病等患者は 72 名のうち、HCV に対する DAA 導入前に、HCV-RNA(+)であった患者は 39 名であった。人工透析を受けており適応となる DAA 薬がない患者やアルコール性肝障害などで DAA 治療の適応がない患者、他院で DAA 治療を受けた患者を除き、残る 27 名が ACC で DAA 治療を受けた。HCV Genotype 1 型 22 名に対して Ledipasvir/Sofosbuvir 12 週間、2 型 1 名に対して Sofosbuvir + Ribavirine 12 週間、3 型 3 名に対して Daclatasvir + Sofosbuvir 12 週間、4 型 1 名に対して(血清型 1 型であったため) Ledipasvir/Sofosbuvir 12 週間の投与を行った。27 名全例が SVR 12 週を達成した(Genotype 1 型、2 型症例は 5 施設共同研究に参加した)。

HIV 感染血友病等患者の高齢化が問題となっているが、ACC 通院 HIV 感染血友病患者 72 名のうち、高血圧は 30 名、高脂血症は 13 名、糖尿病患者は 8 名いた(重複あり)。糖尿病患者 8 名のうち 4 名はインスリン投与を受けており、そのうち 3 名は長期にわたる 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。

D. 考 察

今年度、各種調査により生活実態把握と相談機能をあわせた支援が実現した。訪問看護ステーションとの協働による「訪問健康相談」は 11 か所で実施でき、訪問健康相談による支援成果として、生活領域の大半を占める通院と通院の間の生活に、安心感、自己抑制意識の緩和、自己管理と対話的相談、活動性の向上等が見られた。HIV 感染による差別偏見により地域の生活を奪われた患者にとって地域の相談者の存在や、地域格差のない医療・福祉資源の活用は生きる基盤となる。生きる気力の向上を生み、活動意欲につながる事が示唆された。訪問健康相談は生活閉鎖感の緩和、信頼できる支援伴走者がいることへの安心感などから高い利用満足度を得た。今後、患者や親の高齢化が進む中で、このような活動を広げて行くことは、患者の生活を支えて行くために益々重要なポイントになるものと考えられ、行政的にもこれを推進して行くことは有意義と考えられる。

ART 開始前と開始後 10 年およびその後の 10 年に分け、25 歳時平均余命を比較したところ、ART 開始後、最終的に 12 年延長していることが判明したが、一般男性との比較ではまだ約 15 年及ばない状況が明らかになった。HIV 感染血友病等患者で ART の生命予後に関するデータが示されたのは、これが初めてである。DAA による HCV 感染症の治療により、更に若干延長する可能性はある。来年度、詳細に解析したい。

全国拠点病院調査では HIV 感染血友病等患者の約 7 割の患者情報が収集できた。これまでで、最も現状を正確に把握できたと考えられる。アンケートの回収率は経時的な改善傾向が見られており、各医療機関の意識の高まりを反映していると考えられる。今年度調査では DAA 治療による治癒例が増加し、薬害エイズ患者の 8 割弱で HCV が治癒しているという状況の劇的な改善が確認できた。

昨年提唱した肝線維化・門脈圧亢進の非侵襲的マーカー (APRI、FIB4) のカットオフ値 (APRI:0.85、FIB4:1.85) が妥当なものであることが示されたことから、今後、この非侵襲的マーカーの活用を積極的に広めて行く。APRI・FIB4 は、ごく一般的な肝機能データを用いて算出可能であり、全国の施設で導入可能と思われる。これらによって食道静脈瘤の発症を予測することができれば、肝臓専門医受診のきっかけとなり、予後不良な症例の拾い上げが可能になると思われる。今後も症例の蓄積によってカットオフ値の妥当性を検証して行く。

DAA による抗 HCV 療法が進展してきた。本研究では Genotype 1 型の 33 例、Genotype 2 型の 6 例について標準治療を行なったが、症例全例で SVR12 が達成でき、副反応も軽度であった。また、Genotype 1 型では HIV/HCV 重複感染血友病患者、HCV 単独感染血友病患者、HCV 単独感染非血友病患者の間で、治療成績・安全性に差を認めなかった。

我が国における市販後の報告では、肝硬変の症例や腎障害を有する症例、抗不整脈薬内服中の症例などで重篤な副反応が報告されているが、頻度は低く専門家が十分に注意して行えば安全に行える治療と考えられる。ウイルス排除後も発癌のリスクは残ることが判っており、今後引き続きこのコホートの経過を慎重に観察する予定であるが、有用性と安全性がほぼ確認できたので、全国に情報発信して行く。HCV 感染症の克服により、患者の健康状態は更に改善されることが期待される。

HCV 汚染非加熱血液凝固因子製剤で HCV に感染して血友病患者では、HCV Genotype 3 型による感染者が約 20% と高く、複数の Genotype による混合感染もあるので、これらに対する治療法の早期承認が待たれる。

一方において、脳出血や狭心症、高血圧のコントロールや腎機能の低下、うつ等の精神的問題のフォローアップと治療、リハビリテーションによる生活機能の維持・改善などが引き続き課題として残っている。これらに対しては医療とともに、患者の高齢化を見据えた訪問看護や医療・介護・福祉の連携による高齢者施設・在宅ケアの充実・円滑化が鍵を握ると思われ、HIV 感染血友病患者ケア対策の焦点は相対的に HIV 感染症、HCV 感染症から、長期療養体制の強化にシフトして行くべきと考えられる。PT によるリハビリテーションや自主トレーニングによるリハビリテーションの有効性が確認できたので、リハビリテーションの全国均霑化に向け、弾みがついた。

長期療養体制に関しては介護業界は離職率が高く、担当者が変わることが多いため、本人・家族が安心してサービスが受けられるよう、定期的に勉強会を行い、新しいスタッフにも疾患に対する理解と正しい知識を持ってもらえるようにすることと、多職種・多施設と連携をとり、サービスの質の保証をして行くことも重要であると考えられる。長期療養のゴールは、医療・介護と生活の安定した継続である。通常の高齢者施設入居者の平均年齢は 84.8 歳であり、本人の趣味・嗜好に合わないこともあり、HIV 感染血友病等患者の年齢や障害の程度と趣味や嗜好に合わせた個別の工夫も必要である。

うつ病を抱える際には、当事者においては健康や

安全性が脅かされ、社会参加への困難さがあるとが示された。このためうつ病・うつ状態について、早期に気づき治療が開始されることが望まれる。また、神経心理検査の結果から、HIV 感染血友病等患者では HAND の有病率 (41%) が高かった。これに対し、日本における血液製剤を感染経路としない成人 HIV 感染者の有病率は 26% と報告されている。この理由として、上肢障害などの身体的要因が手指を使う神経心理検査の結果に影響していることや、血液製剤由来の感染者はそれ以外の感染者と比べ HIV 感染の罹病期間が長期にわたっていることなどが考えられる。

ACC 通院 HIV 感染血友病患者 72 人のうち、半数以上が何らかの生活習慣病関連疾患を有しており、今後、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ってくると考えられる。

E. 結 論

訪問健康相談支援を実施し、患者の安心感が得られ社会参加にもつながった。今後、訪問健康相談、訪問看護等の視点を深めて行くべきと考えられる。

ART により、HIV 感染血友病等患者の 25 歳時平均余命は約 12 年延長した。

肝線維化・門脈圧亢進の非侵襲的マーカーである APRI・FIB4 は食道静脈瘤の有無の判断に有用であり、肝臓専門医へのコンサルテーション依頼のタイミングの指標ともなる。

HIV/HCV 重複感染者に対し DAA 療法を実施し、Genotype 1 型、2 型では治癒率 100% であった。HCV Genotype 3 型感染者については Daclatasvir+Sofosbuvir が有効であったが、保険適応が認められていない。

全国拠点病院で C 型慢性肝炎の治癒率が向上していた (約 80%)。

リハビリテーションの有効性が確認された。リハビリテーションを全国に普及させて行く必要がある。

患者本人の高齢化が進む中、親の高齢化と患者の未婚率の高さから、支援体制の脆弱性が浮き彫りとなった。長期療養体制の整備が急がれる。

うつ病・うつ状態について、早期に気づき治療が開始されることが望まれる。HIV 感染血友病等患者では 41% に HAND が認められた。

HIV 感染血友病等患者では生活習慣病関連の有病率が高かった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Wada K, Yoshikawa T, Lee J. J., Mitsuda T, Kidouchi K, Kurosu H, Morisawa Y, Aminaka M, Okubo T, Kimura S, Moriya K; Sharp injuries in Japanese operating theaters of HIV/AIDS referral hospitals 2009-2011. *Industrial Health* 54: 224-229, 2016
- (2) 木村哲; 全国保健所等における HIV 抗体検査件数と新規 HIV 感染者報告数の関連. *日本エイズ学会誌* 18(1): 79-85, 2016
- (3) 木村哲; HIV 感染症の最近の動向—世界と日本の疫学状況、抗 HIV 療法 (ART) の進歩等—. *感染制御* 11(3): 223-229, 2016
- (4) 木村哲; HIV 感染症について. *感染と消毒* 23(2): 86-92, 2016
- (5) 木村哲 (監訳); 成人および青少年 HIV-1 感染者における抗レトロウイルス薬の使用に関するガイドライン 2016 年 7 月 14 日版. テクノミック, 東京, 2016
- (6) Natsuda K, et al.; APRI and FIB4 as effective markers for monitoring esophageal varices in HIV/HCV co-infected patients due to contaminated blood products for hemophilia. *Hepato Res.* 2017 Jan 28 [Epub ahead of print]
- (7) 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. *Hepato Res* 46(10): 1002-10, 2016
- (8) Okanou 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. *Hepato Res* 46(10): 992-1001, 2016
- (9) Tahata Y, Hiramatsu N, Oze T, Urabe A, Morishita N, Yamada R, Yakushijin T, Hosui A, Oshita M, Kaneko A, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Yamada Y, Inada M, Katayama K, Tamura S, Imai Y, Hikita H, Sakamori R, Yoshida Y, Tatsumi T, Hayashi N, Takehara T; Impact of ribavirin dosage in chronic hepatitis C patients treated with simeprevir, pegylated interferon plus ribavirin combination therapy. *J Med Virol* 88(10): 1776-84, 2016
- (10) Nishida N, Ohashi J, Khor SS, Sugiyama M, Tsuchiura T, Sawai H, Hino K, Honda M, Kaneko S, Yatsushashi H, Yokosuka O, Koike K, Kurosaki M, Izumi N, Korenaga M, Kang JH, Tanaka E, Taketomi A, Eguchi Y, Sakamoto N, Yamamoto K, Tamori A, Sakaida I, Hige S, Itoh Y, Mochida S, Mita E, Takikawa Y, Ide T, Hiasa Y, Kojima H, Yamamoto K, Nakamura M, Saji H, Sasazuki T, Kanto T, Tokunaga K, Mizokami M; Understanding of HLA-conferred susceptibility to chronic hepatitis B infection requires HLA genotyping-based association analysis. *Sci Rep* 6: 24767, 2016
- (11) Ikeda H, Watanabe T, Okuse C, Matsumoto N, Ishii T, Yamada N, Shigefuku R, Hattori N, Matsunaga K, Nakano H, Hiraishi T, Kobayashi M, Yasuda K, Yamamoto H, Yasuda H, Kurosaki M, Izumi N, Yotsuyanagi H, Suzuki M, Itoh F; Impact of resistance-associated variant dominancy on treatment in patients with HCV genotype 1b receiving daclatasvir/asunaprevir. *J Med Virol* 89: 99-105, 2017
- (12) 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* 51: 808-18, 2016
- (13) Ogishi M, Yotsuyanagi H, Moriya K, Koike K; Delineation of autoantibody repertoire through differential proteogenomics in hepatitis C virus-induced cryoglobulinemia. *Sci Rep* 6: 29532. doi: 10.1038/srep29532, 2016
- (14) Ikeda H, Okuse C, Watanabe T, Matsumoto N, Matsunaga K, Shigefuku R, Hattori N, Hiraishi T, Fukuda Y, Noguchi Y, Ishii T, Shima J, Nakahara K, Yamamoto H, Yasuda H, Yotsuyanagi H, Koike K, Itoh F, Suzuki M; Can the Abbott Real Time hepatitis C virus assay be used to predict therapeutic outcomes in hepatitis C virus-infected patients undergoing triple therapy? *Turk J Gastroenterol* 27: 165-72, 2016
- (15) Asahina Y, Izumi N, Hiromitsu K, Kurosaki M, Koike K, Suzuki F, Takikawa H, Tanaka A, Tanaka E, Tanaka Y, Tsubouchi H, Hayashi N, Hiramatsu N, Yotsuyanagi H; JSH Guidelines for the Management of Hepatitis C Virus Infection: A 2016 update for genotype 1 and 2. *Hepato Res* 46: 129-65, 2016
- (16) Matsumoto C, Akiyama T, Maruta T, Higuchi S, Nakane H, Ohta J, Kanba S; ICD-11 Beta Draft

- Survey in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci* 70: 422-423, 2016
- (17) 森藤香奈子, 大石和代, 花田裕子, 山本直子, 折田真紀子, 徳永瑛子, 岩永竜一郎, 吉田浩二, 井口茂, 浦田秀子, 大津留晶, 矢部博興, 松坂誠應, 田中悟郎, 中根秀之; 福島県川内村における子育て世代の抱える多重ストレスに関する質的研究. *長崎医学会雑誌* 91(特集号別冊): 230-233, 2016
- (18) 徳永瑛子, 岩永竜一郎, 大石和代, 花田裕子, 森藤香奈子, 山本直子, 折田真紀子, 吉田浩二, 井口茂, 浦田秀子, 前田正治, 大津留晶, 矢部博興, 松坂誠應, 田中悟郎, 中根秀之; 東日本大震災の子どもたちへの影響～子どもの強さと困難さ尺度 (SDQ) を用いて～. *長崎医学会雑誌* 91(特集号別冊): 227-229, 2016
- (19) 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)
- (20) 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; Induction of IFN- λ 3 as an additional effect of nucleotide, not nucleoside, analogues: a new potential target for HBV infection. *Gut* (in press)
- (21) 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)
- (22) Lin Z, Kuroki K, Kuse N, Sun X, Akahoshi 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)
- (23) 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)
- (24) 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* 89: 123-129, 2017
- (25) 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* 69: 236-243, 2016
- (26) 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* 71: 367-373, 2016
- (27) 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* 32: 412-419, 2016
- (28) 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* 24: 832-842, 2016
- (29) 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* 72: 246-253, 2016
- (30) Nishijima T, Kurosawa T, Tanaka N, Kawasaki Y, Kikuchi Y, Oka S, Gatanaga H; Urinary β -2 microglobulin can predict tenofovir disoproxil fumarate-related renal dysfunction in HIV-1-infected patients who initiate tenofovir disoproxil fumarate-containing antiretroviral therapy. *AIDS* 30: 1563-1571, 2016
- (31) 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 11: e0151682, 2016
- (32) 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 92: 605-610, 2016
- (33) Tsuchiya K, Hayashida T, Hamada A, Oka S, Gatanaga H; High peak level of plasma raltegravir concentration in patients with ABCB1 and ABCG2 genotypic variants. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome 72: 11-14, 2016
- (34) 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 15: 2279-2291, 2016
- (35) 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 95: 604-609, 2016
- (36) 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 71: 2760-2766, 2016
- (37) 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 22: 1846-1848, 2016
- (38) 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 11: e0168642, 2016
- ## 2. 学会発表
- (1) Kakinuma A, Kuchii T, Iwano T, Ohira K, Ogane M, Fujitani J; Pain, walking, and mobility play essential roles for activities of HIV/HCV-infected people with hemophilia in Japan. WFH 2016 2016.7, Orland.FL.USA
- (2) Kakinuma A, Kuchii T, Iwano T, Ohira K; Carrier Career Counseling: Development of e-learning educational tool for hemophilia carriers and women in hemophilia extraction to support acquiring readiness for change. WFH 2016 2016.7, Orland.FL.USA
- (3) Kuchii T, Kakinuma A, Kuchii T, Iwano T, Ohira K; Life expectancy and lifetime inequalities by settled areas among hemophiliacs with HIV in Japan. WFH 2016 2016.7, Orland.FL.USA
- (4) Ogane M, Kuchii T, Shibayama S, Kakinuma A, Ohira K, Shimada M, Ikeda K, Gatanaga H, Oka S; Influence of aging on QOL of HIV-1-infected Japanese hemophiliacs. WFH 2016 World Congress 2016.7, Orland.FL.USA
- (5) 久地井寿哉, 柿沼章子, 岩野友里, 大平勝美; 薬害 HIV 感染被害者を支援対象者とした健康訪問相談に於ける支援機能 (第一報), 支援提供者である訪問看護師を対象としたフォーカスグループインタビュー調査. 第 52 回日本保健医療社会学会大会 2016. 5, 大阪
- (6) 柿沼章子, 久地井寿哉, 岩野友里, 大平勝美; 典型的な X 連鎖劣性遺伝性疾患である血友病の保因者や血友病家系女性に向けたライフステージ支援プログラムの実践 (第一報) 当事者性獲得のための準備性支援 e-learning 教材の開発. 第 25 回日本健康教育学会学術大会 2016.6, 沖縄
- (7) 久地井寿哉, 柿沼章子, 岩野友里, 大平勝美; 典型的な X 連鎖劣性遺伝性疾患である血友病の保因者や血友病家系女性に向けたライフステージ支援プログラムの実践 (第二報) 調査データの活用による脆弱性事例のスクリーニング. 第 25 回日本健康教育学会学術大会 2016.6, 沖縄
- (8) 久地井寿哉, 柿沼章子, 岩野友里, 大平勝美; 血液凝固因子製剤による薬害 HIV 感染被害者の生存曲線推移に関するヒストリカル分析. 第 75 回日本公衆衛生学会総会 2016.10, 大阪
- (9) 久地井寿哉, 柿沼章子, 岩野友里, 大平勝美; 薬害 HIV 感染被害者の健康寿命仮説と生活機能尺度に基づく定量化の提案. 第 30 回日本エイズ学会学術講演会 2016.11, 鹿児島
- (10) 岩野友里, 久地井寿哉, 柿沼章子, 坂本玲子, 大平勝美; 薬害 HIV 感染被害者の長期慢性炎症による健康悪化 (第一報) ~健康特性の定量化. 第 30 回日本エイズ学会学術講演会 2016.11, 鹿児島
- (11) 坂本玲子, 久地井寿哉, 柿沼章子, 岩野友里, 大平勝美; 薬害 HIV 感染被害者の長期慢性炎症による健康悪化 (第二報) ~対話的相談支援. 第 30 回日本エイズ学会学術講演会 2016.11, 鹿児島
- (12) 柿沼章子, 久地井寿哉, 岩野友里, 大平勝美; 薬害 HIV 感染被害者を対象とした健康訪問相談

- における支援効果に関する質的評価．第 30 回日本エイズ学会学術講演会 2016.11, 鹿児島
- (13) 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, 湯永博之, 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 2016.11, 鹿児島
- (14) 夏田孔史, 他; HIV/HCV 重複感染者の食道静脈瘤検出における APRI・FIB4 の有用性 JDDW. デジタルポスター 第 20 回日本肝臓学会大会 2016.11, 神戸
- (15) 四柳宏; HIV 診療で重要な合併疾患 - ウイルス肝炎 -. 第 30 回日本エイズ学会学術講演会 2016.11, 鹿児島
- (16) 四柳宏; HIV/HCV 重複感染への治療 - 最新の知見 -. 第 30 回日本エイズ学会学術講演会 2016.11, 鹿児島
- (17) 藤谷順子, 藤本雅史, 早乙女郁子; 中高年血友病患者に対する運動器検診会の実施とその効果．第 53 回日本リハビリテーション医学会学術集会 2016.6, 京都
- (18) 水口寛子, 唐木瞳, 藤谷順子; 血友病患者の日常生活活動の調査報告 - 運動器検診会に参加した 28 名の聞き取り調査より . 第 50 回日本作業療法学会 2016.9, 札幌
- (19) 矢永由里子, 大金美和, 有馬美奈, 石井祥子, 紅林洋子, 戸蒔祐子, 藤平輝明, 萩原将太郎, 加藤真樹子, 岡田誠治; がん合併のエイズ患者の長期包括ケアの検討: 包括支援のガイドブック作成過程を通して . 第 30 回日本エイズ学会学術講演会 2016.11, 鹿児島
- (20) 渡邊愛祈, 西島健, 高橋卓巳, 木村総太, 小松賢亮, 大金美和, 池田和子, 照屋勝治, 塚田訓久, 加藤温, 関由賀子, 今井公文, 菊池嘉, 岡慎一; c ART 確立以降の定期通院 HIV 患者における精神科受診率とその特徴 . 第 30 回日本エイズ学会学術講演会 2016.11, 鹿児島
- (21) 佐藤恵美, 中川裕美子, 黒川仁, 丸岡豊, 大金美和, 池田和子, 菊池嘉, 岡慎一; 当院の HIV 感染者における歯科治療と病診連携に関する調査 . 第 30 回日本エイズ学会学術講演会 2016.11, 鹿児島
- (22) 大金美和, 谷口紅, 阿部直美, 久地井寿哉, 柿沼章子, 岩野友里, 大平勝美, 柴山奈穂美, 池田和子, 湯永博之, 岡慎一; HIV 感染血友病患者の長期療養における個別対応の必要性和在宅の受け入れ強化要件の検討 . 第 70 回国立病院総合医学会 2016. 11, 沖縄
- (23) 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 2016.4, 仙台
- (24) 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 2016.4, 仙台
- (25) 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 2016.4, 仙台
- (26) 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 2016.4, 仙台
- (27) 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 2016.4, 仙台
- (28) 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 2016.4, 仙台
- (29) 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 2016.11, 鹿児島
- (30) 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 2016.11, 鹿児島
- (31) 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 2016.11, 鹿児島
- (32) 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 2016.11, 鹿児島
- (33) 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 2016.11, 鹿児島
- (34) 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, 湯永博之, 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 2016.11, 鹿児島
- (35) 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, 湯永博之, 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 2016.11, 鹿児島
- (36) 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, 湯永博之, 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 2016.11, 鹿児島

- (37) 岡崎玲子, 蜂谷敦子, 湯永博之, 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 2016.11, 鹿児島
- (38) 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, 湯永博之, 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 2016.11, 鹿児島
- (39) 石田裕樹, 上村悠, 土屋亮人, 菊池嘉, 湯永博之, 岡慎一; 次世代シークエンサーを用いた 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 2016.11, 鹿児島
- (40) 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, 湯永博之, 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 2016.11, 鹿児島
- (41) 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, 湯永博之, 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 2016.11, 鹿児島
- (42) 赤星智寛, 端本昌夫, 近田貴敬, 田村美子, 湯永博之, 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 2016.11, 鹿児島
- (43) 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, 湯永博之, 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ー心理的介入と多職種の間わりがもたらした変化ー. 第 30 回日本エイズ学会学術講演会 2016.11, 鹿児島
- (44) 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, 湯永博之, 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 2016.11, 鹿児島
- (45) 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, 湯永博之, 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 2016.11, 鹿児島
- (46) 土屋亮人, 林田庸総, 濱田哲暢, 菊池嘉, 岡慎一, 湯永博之; 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 2016.11, 鹿児島
- (47) 椎野禎一郎, 蜂谷敦子, 湯永博之, 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 2016.11, 鹿児島
- (48) 林田庸総, 金山奈緒美, Setsen Zayasaikhan, Davaalkham Jagdagsuren, 土屋亮人, 高野操, 湯永博之, 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 2016.11, 鹿児島
- (49) 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, 湯永博之, 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 2016.11, 鹿児島
- (50) 水島大輔, Kinh Nguyen, 松本祥子, 湯永博之, 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 2016.11, 鹿児島
- (51) 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 2016.11, 鹿児島
- (52) 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 2016.11, 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

A

全国の HIV 感染血友病等患者の健康状態・ 日常生活の実態調査と支援に関する研究

研究分担者

柿沼 章子 社会福祉法人はばたき福祉事業団

研究協力者

岩野 友里 社会福祉法人はばたき福祉事業団

久地井寿哉 社会福祉法人はばたき福祉事業団 研究員

研究要旨

全国の HIV 感染血友病等患者の生存を守り生活の質を改善するための最適な支援を行い、評価する。QALY（質調整生存年）を ICF（国際生活機能分類）コアセットを用いて定量化、ベースライン得点の算出を行った。以下の a～d の手法を用いた支援を行い評価した。（手法 a）個別面接調査。生存率の高い都市部と低い地方を比較したところ、地方の課題は、生活・治療とのつながりが低く、相談機会が乏しい為、自己解決する傾向であった。（手法 b）医療行為を伴わない健康訪問相談（訪問看護ステーションの活用）を実施。通院と通院間の生活状況を把握し支援を行った。患者に地域生活の安心感が生まれ自己抑制が緩和、生活や社会資源活用の助言により、生活改善が図られるなどの支援成果があった。（手法 c）iPad を用いた生活状況調査では、より個別化した相談支援を実施。患者の自己管理の改善と、治療時や健康訪問相談で利用するなど活用場面が広がった。一方で、参加性の低い層へは別の対応の必要がある。（手法 d）血友病運動器検診会（東京、仙台）を実施、導入のための勉強会（名古屋、2017 年 3 月）を実施予定。血友病運動器検診会は患者の活動性低下に関する不安が解消されたことにより、自己効力感の改善がみられた。

A. 研究目的

1 背景

HIV 感染血友病等患者背景

薬害 HIV 感染により、感染から 30 年以上が経過し、HIV 感染由来の種々の合併症や抗 HIV 薬の副作用、血友病性関節症の悪化、差別偏見から地域生活が奪われるなど社会的な問題も重なり、長期療養と高齢化に伴う多くの課題が深刻化してきている。依然高い死亡率が続いているとともに、生活の質も低下している（図 1）。

2 目的

全国の HIV 感染血友病等患者の生存を守り生活の質を改善するための最適な支援を行い、評価する（図 2）。

医療の問題 × 社会的な問題

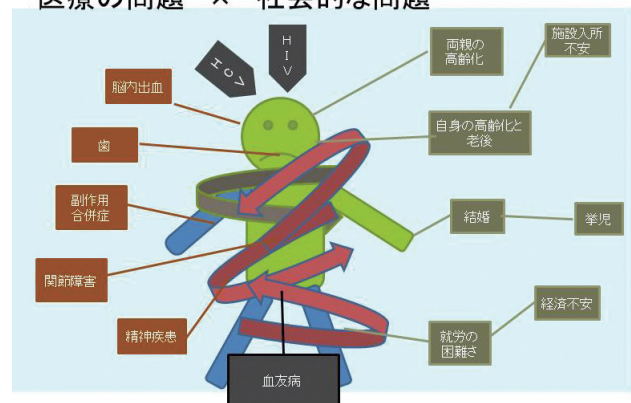


図 1 全国の HIV 感染血友病等患者の実態

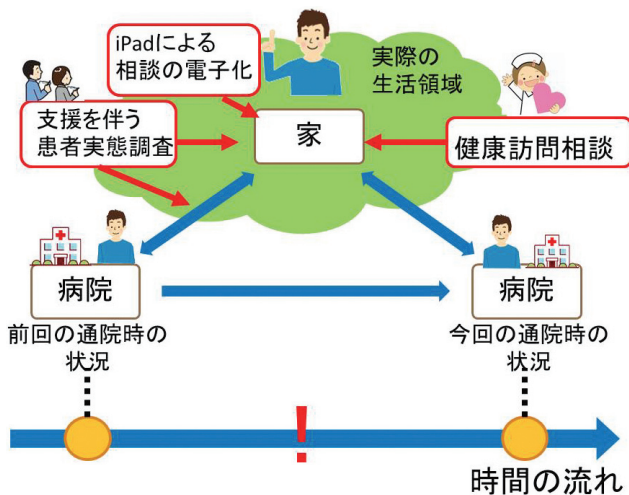


図2 全国の HIV 感染血友病等患者の健康状態・日常生活の実態調査と支援

B. 研究方法

後述する手法 a～d を用い、長期療養に関連した日常生活の実態把握と支援を行い、評価する。

支援成果は、質的・量的に評価する。質的な評価は、必要に応じて、医療・福祉・生活等の複数領域の専門家、当事者による協働において行う。量的な評価は、QALY を指標として用い、その算出には、ICF (国際生活機能分類) コアセットを用いる。本年度は、既存のデータを基に、支援成果の起点となるベースライン得点の算出を行う。

1. QALY のベースライン得点の算出

QALY の定量化 (QALY: Quality adjusted life year) を図り、支援成果評価の起点となる QALY のベースライン得点を算出した。あわせて、HIV 感染から約 30 年を経過した患者の生存曲線、平均余命の推移を歴史経年的に検討する。

用いた匿名化データは、社会福祉法人はばたき福祉事業団が把握した、薬害 HIV 裁判提訴者 1384 名のうち、東京での提訴者を中心とした HIV 感染血友病等患者で血友病の男性 720 名。観察期間は、1986 年～1996 年、1996 年～2006 年、2006 年～2016 年を設定し、それぞれ、観察開始時に 25 歳以上の者をエントリーし、生命表を求め、25 歳時平均余命を算出した。観察期間 10 年、基準日はそれぞれ 5 月 31 日とした。

また、健康寿命算出には、ICF (国際生活機能分類) コアセット (基本セット、7 項目版) を用いた。

ICF とは

ICF (国際生活機能分類: International classification of Functioning, Disability and Health. WHO .2001) とは、人間のあらゆる健康状態に関係した生活機能状態か

ら、その人を取り巻く社会制度や社会資源までを分類、生活困難度を数値化したものである。

QALY とは

QALY (質調整生存年、Quality adjusted life year) 生存年×効用関数 (生活の質) で表される指標である。効用関数 (生活の質 (0%～100%)) によって重みづけされた実質的な生存年を算出したもので、単位は QALYs を用いる。例えば、障害のない健康な人であれば、1 年 = 1QALYs であるが、死亡者は 1 年 = 0 QALYs となる。治療・支援の効果測定、医療経済的評価などに活用されている。

2. 手法 a. 個別面接調査 (都市・地域間比較)

これまでの聞き取り調査により、治療の地域格差が問題となっている。また、和解以降に生存率の地域格差が拡大している現状もある。そこで、生存や生活の質を改善するため実態を把握し、生存率の高い都市部と低い地域を複数比較する。調査対象は、生存率の高い都市部として東京、生存率の低い地方として、九州、東北 (計 3 地域) を選定、通院・医療環境・生活環境のアセスメントを行った。支援として情報提供をあわせて行った。

聞き取り調査項目

医療 基本的な検査項目・受診の推奨、HCV 情報 (検診、移植)、包括的な医療、内分泌、リハビリ、突発性頭蓋内出血 (定期補充、血液製剤)、病態への対応、セカンドオピニオン、入院中の相談対応等
制度 年金相談、医療・福祉制度

3. 手法 b. 健康訪問相談 (訪問看護ステーションの活用) の実施・評価

患者の生活領域の大部分を占める通院と通院の間の生活状況は不明である。ありのままの生活を把握し、生活実態に即した課題を抽出し、予防や生活の質の向上を図るため、継続的な訪問看護師の (医療行為を伴わない) 健康訪問相談を行う。薬害被害で生じた地域生活のしづらさを解消し、安心した地域生活のためのゲートキーパーの育成と、高齢化・病態の進行に備えた福祉導入のための初動を図る。

支援の具体的内容

予防や生活の質の向上のために、継続支援として、月 1 回、地域の訪問看護ステーションより看護師が訪問、医療行為を伴わない健康訪問相談を行う。目標とする支援成果は、日常生活や家族の相談 (両親の介護相談など)、医療の現場では把握できない状

況を把握する。もしくは、自宅訪問を躊躇する患者態度の変化などである。

支援成果の質的評価

集団面接法によるフォーカスグループインタビューを実施し、以下の支援指標による質的な支援評価を行う。

- 1) 生活の多面性の発見
- 2) 患者の自発的、内発的な相談内容、
- 3) 観察と記述による情報と課題の共有。

調査対象

2015年11月実施分：同意の得られた、患者を支援対象とする訪問看護師4名、支援者2名、ACC CN2名、1グループ、約60分。

2016年8月実施分：同意の得られた、患者を支援対象とする訪問看護師7名、支援者3名、ACC CN2名、1グループ、約60分

分析は、支援指標に基づき状況を把握共有した後、個別課題を抽出、患者変化を把握し、支援成果および課題としてまとめた。

健康訪問相談とは

HIV 感染血友病等患者を対象に、救済施策の中で初の試みとして訪問看護ステーションにより、医療行為を伴わない継続的な健康訪問相談支援が行われている。2014年より事業開始し、(社福)はばたき福祉事業団、(一社)全国訪問看護事業協会、エイズ治療・研究開発センター (ACC) と協働で企画・実施している。

4. 手法 c. iPad を用いた生活状況調査と相談支援の具体的内容

iPad を用い患者の自己管理を支援する。患者が健康問題を把握することで相談が生まれ、専門家相談員からも相談対応を行い、双方向性の相談が可能になることで、予防や生活の質の向上を図る。

入力率を上げるために、iPad を活用した相談システムの改善を図り、個別対応の強化を図った。

患者により記録・把握される項目

血圧、体重、服薬記録、出血部位、血液製剤投与量等。集計およびグラフ化され、平均値、変化や推移を把握することができる。

生活関連項目として、総合評価 (SRH)、栄養、睡眠、運動、痛み、疲れ・だるさ、リハビリ、うつスクリーニングの項目等。

毎日の気づきや、相談したいことなどの自由記述。

入力された情報は、患者と相談対応者 (専門家相談員、訪問看護師等) が共有しながら、随時確認することができる。

支援の具体的内容

定期アンケート、継続支援・動機づけ支援を行うなど、相談システムの改善により、入力率の向上を図った。また、専門家相談員による相談支援により、相談の質的な向上を図った。

支援システムの概要を<図3>に示した。

1) iPad (等) で入力されたデータの見える化

個別集計データ (患者と同じ画面を確認できる)、総集計データ (月別に集計されたもの、平均、標準偏差、内訳、入力率)。3ヶ月ごとに、集計出力した結果をコメント付きで発送した。

2) 患者向けアンケートによる改善

郵送法による改善のためのアンケート調査を、2016年7月、10月に実施。未回答者には、電話で聞き取り調査を行った。

3) 電話相談対応

相談対応票に記録、相談件数および内容の把握を行い、相談対応する。

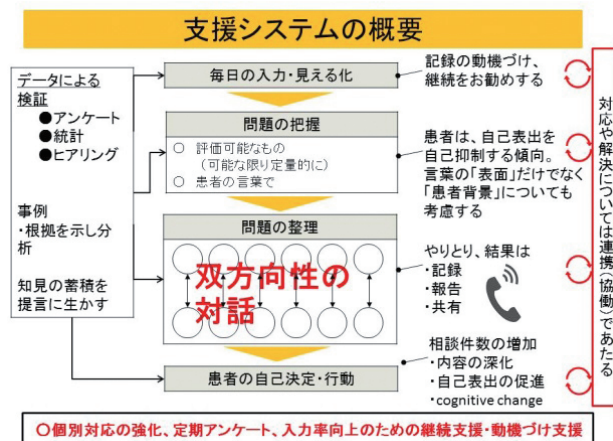


図3 iPadを用いた生活状況調査と相談支援システムの概要

5. 手法 d. 活動性支援

これまでの聞き取り調査により、血友病性関節症による生活活動性の低下は患者の大きな不安となっており、また、患者の加齢進行も指摘されているため、重要な支援課題の一つである。活動性は生活機能 (ICF) の主要な構成概念のひとつでもある。

生活活動性の向上のため、身体機能の悪化予防と行動範囲の拡張を目指し、行動意欲の向上、リハビリテーションの推進を目的とする。

血友病運動器検診会

国立国際医療研究センター病院リハビリテーショ

ン科ならびに独立行政法人国立病院機構仙台医療センターと、協働して企画し、実施する。

筋力や可動域、歩行などの身体機能向上に向けた、身体機能の測定、ADL の相談や靴の補高などの支援を実施する。

血友病運動器勉強会（初期導入としての）

独立行政法人国立病院機構名古屋医療センターとの協働で実施予定。内容は血友病リハビリテーションに関する講演、実演、血友病の歴史・知識などの講演などから構成される。

（倫理面への配慮）

本研究は、「疫学研究に関する倫理指針」等を遵守する形で、社会福祉法人はばたき福祉事業団倫理審査委員会に諮り、平成 27 年 4 月 10 日承認を得た上で、研究を実施した（承認番号 7）

C. 研究結果

1. QALY のベースライン得点の算出

現在の患者の平均年齢は 47.3 歳である（2016 年 5 月末時点）。現状の QALY のベースライン得点を算出したところ、HIV 感染血友病患者（40 歳以上）1 年 = 0.6 QALYs であった。健康寿命 55.3 歳に相当し、猶予期間は約 8 年である。なお、QALY の値は、高齢部分の補正などで、正確性の向上を図る。

また、抗 HIV 療法（ART）開始前（1996 年 5 月末）と開始後（2006 年 5 月末にて前半、後半に区分）に分け、3 期間の生存曲線、25 歳時平均余命を比較した。抗 HIV 療法（ART）開始前後の平均余命の歴史的な推移について検討を行い、あわせて一般（男性）との比較を行ったところ、薬害 HIV 感染血友病患者の 25 歳時平均余命は ART により約 12 年延び、日本人全体の平均寿命に比べるとまだ約 15 年及ばない状況が明らかになった。〈図 4〉〈表 1〉

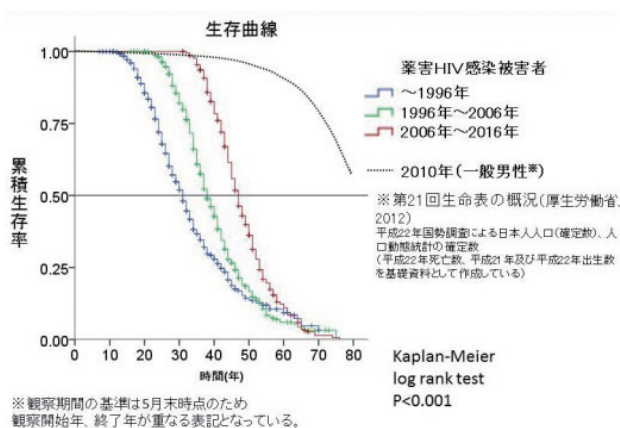


図 4 薬害 HIV 感染血友病患者の生存曲線の歴史的推移

表 1 薬害 HIV 感染血友病患者の平均余命の歴史的推移 (25 歳時)

生存時年齢	平均余命(25歳以上)		
	観察期間 1986年～1996年 (n=217)	観察期間 1996年～2006年 (n=316)	観察期間 2006年～2016年 (n=386)
25	27.6	32.6	39.4

※基準日は5月31日

1986-1996年、1996-2006年、2006-2016年の3期について、それぞれ観察開始時に25歳以上の人のみをエントリーし、25歳時の平均余命を求めた

2. 手法 a. 個別面接調査（都市・地域間比較）

生存率の高い首都圏（52.9%）と生存率の低い九州（42.6%、2 地点）、東北（50.7%）の計 3 地域 4 ケ所を選定し、調査を実施した。分析の結果、都市部では ACC、（社福）はばたき福祉事業団などを拠点に問題解決が図られ、生活課題への言及も多かった。一方、地方では、治療格差や、相談機会が乏しく自己解決する傾向などの課題がある。

3. 手法 b. 健康訪問相談（訪問看護ステーションの活用）の実施・評価

予防的健康相談を行い、患者に地域生活の安心感が生まれ自己抑制が緩和された。患者の自己表出や、ありのままの生活の把握ができた。〈表 2〉

生活や社会資源等の相談、社会参加、不安消失（独居・医療への不安）等の支援成果があった。

協働により、各支援対象者の今後の支援計画を検討し、その後の対応として医療機関との連携、訪問看護への移行などが図られるなど、実質的な支援成果があった。

新しい事業に取り組む個々の訪問看護師の不安の解消につながり、人材育成と教育的な成果があった。

〈表 2〉健康訪問相談（訪問看護ステーションの活用）の実施・評価 支援事例

【結果】支援事例		
支援開始時期	支援対象者	支援効果・課題、変化(要した期間)
2014年夏	A	★2年経過後自己表出(親の介護)、社会資源等の助言
	B	★自己表出(表情・話題が増えた)
	C	★2年経過後自己表出(マスクを外す、リボジストロフィの悩み)
	D	▲自己表出は可能になったが→行動変容 難
	E	▲中止
2015年	F	★1年経過後自宅訪問可 ★自己表出(親の介護)
	G	▲自宅訪問不可、▲医療との連携
	H	★患者会等、社会参加へ、社会資源等の助言
	I	▲都合が合わず訪問回数が少ない
	J	★訪問看護へ変更
	K	★不安消失(独居・医療への不安)、社会資源等の助言

★支援効果あり ▲課題あり

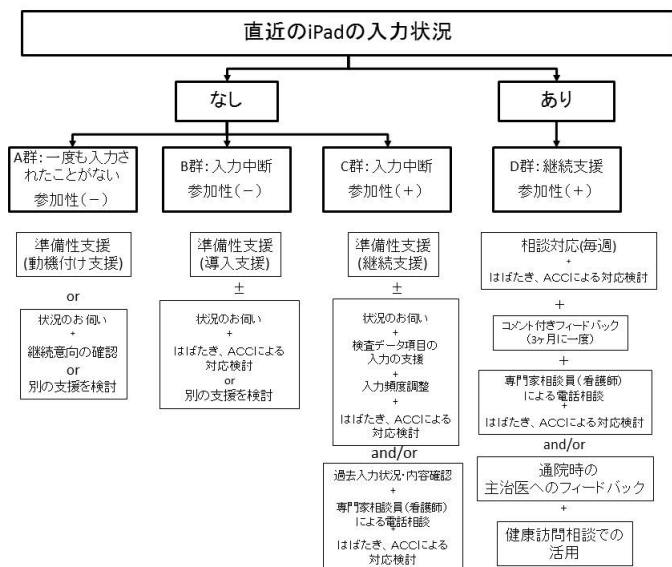
4. 手法 c. iPad を用いた生活状況調査と相談

相談対応を<図 5>に示す。iPad を用いた生活状況調査では、直近の入力状況の有無より、より個別化した相談支援を実施した。

相談対応としては、患者への定期的なコメント付フィードバック、専門家相談員（看護師）による電話相談を実施した。

患者の自己管理が向上し、患者と支援者との問題を整理することで、受診時に患者からの問題提起、質問が可能になった。受診時、主治医やコメディカルによる活用、健康訪問相談への活用など、活用場面が広がった。

一方で、参加性の低い層へは動機づけ支援、導入支援、継続支援、相談対応を行ったが、入力につながらない層が約半数おり、課題が残った。別の対応の必要がある。



<図 5> iPad を用いた生活状況調査と相談対応

5. 手法 d. 活動性支援

血友病運動器検診会（於：（国立国際医療センター病院および（独）仙台医療センター））を実施した。

それぞれ参加人数は東京 34 名、仙台 6 名、

また、血友病運動器勉強会を（（独）名古屋医療センター）2017 年 3 月 4 日に計画、実施予定である。（参加予定人数 12 名）

血友病運動器検診会は患者の活動性低下に関する不安が解消され、患者の自己効力感と活動性の改善がみられた。

活動性支援は患者の活動性低下に関する不安を解消するニーズに合った支援である。予防的医療のひとつの要である。

D. 考 察

今後、支援を深化させることで、患者全体の QALY が向上することが期待でき、またその使命を研究班が担っている。加えて、慢性疾患など他の疾患を抱える患者への有用な支援方法の開拓にもなることが本支援研究の意義である。

支援手法 a～d により、生活実態把握と相談機能をあわせた支援が実現した。支援成果として、生活領域の大半を占める通院と通院の間の生活に、安心感、自己抑制の緩和、自己管理と対話的相談、活動性の向上等が見られた。

薬害 HIV 被害による差別偏見により地域の生活を奪われた患者にとって地域の相談者の存在や、地域格差のない医療・福祉資源は、生きる基盤となる。生きる気力の向上を生み、活動意欲につながることを示唆された。つまり、医療と生活を包括した問題解決のための資源創出とその動員を個別に支援することが重要であり、予防や活動性向上のために、地域対応、医療／相談の均てん化、個別対応についての QALY 向上の支援展開を図ることが鍵である。

また、様々な支援を実施したが、自己効力感が低く、自己管理などでの成果につながらない層への支援対応も課題である。これらは、QALY 向上においては、参加性の課題であると考えられる。参加性は生活の質を規定する要因の一つでもあるため、新たな支援が必要である。

E. 結 論

全国の HIV 感染血友病等患者の生存を守り、生活の質を向上させることは、国の責務であり、研究班が目指す核である。本年度研究により、医療と支援を濃密に連携することで QALY 向上が実現することが示唆された。相談支援を実施し、患者の生活の大部分を占める通院と通院の間の生活状況がそのままに把握できたことが、次の解決すべき課題の明確化につながった。また、これらの複雑な支援課題を支援者が共有・整理し、今後の課題と対応について検討することで、継続的かつ個別的な相談対応が実現した。長期的な生活の改善が期待できるため、今後支援展開するとともに、医療の均てん化と均てん化水準の向上、個別支援の強化や、自己管理の課題について、新たな支援を行いたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

(1) 論文発表

なし

(2) 学会発表

13 件（国内 9 件、海外 4 件）

- (1) 薬害 HIV 感染被害者を支援対象者とした健康訪問相談に於ける支援機能（第一報）、支援提供者である訪問看護師を対象としたフォーカスグループインタビュー調査、久地井寿哉、柿沼章子、岩野友里、大平勝美、第 52 回日本保健医療社会学会大会、2016 年 05 月、大阪
- (2) 典型的な X 連鎖劣性遺伝性疾患である血友病の保因者や血友病家系女性に向けたライフステージ支援プログラムの実践（第一報）当事者性獲得のための準備性支援 e-learning 教材の開発、柿沼章子、久地井寿哉、岩野友里、大平勝美：第 25 回日本健康教育学会学術大会、2016 年 6 月、沖縄
- (3) 典型的な X 連鎖劣性遺伝性疾患である血友病の保因者や血友病家系女性に向けたライフステージ支援プログラムの実践（第二報）調査データの活用による脆弱性事例のスクリーニング、久地井寿哉、柿沼章子、岩野友里、大平勝美：第 25 回日本健康教育学会学術大会、2016 年 6 月、沖縄
- (4) Pain, walking, and mobility play essential roles for activities of HIV/HCV-infected people with hemophilia in Japan. A. Kakinuma, T. Kuchii, T. Iwano, K. Ohira, M. Ogane and J. Fujitani: WFH 2016, 2016.7. Orland.FL.USA..
- (5) Carrier Career Counseling: Development of e-learning educational tool for hemophilia carriers and women in hemophilia extraction to support acquiring readiness for change A. Kakinuma, T. Kuchii, T. Iwano and K. Ohira.: WFH 2016.. 2016.7. Orland.FL.USA.
- (6) Life expectancy and lifetime inequalities by settled areas among hemophiliacs with HIV in Japan: T. Kuchii, A. Kakinuma, T. Iwano and K. Ohira.: WFH 2016. 2016.7. Orland.FL.USA.
- (7) Influence of aging on QOL of HIV-1-infected Japanese hemophiliacs: Miwa Ogane, Toshiya Kuchii, Shiomi Shibayama, Akiko Kakinuma, Katsumi Ohira, Megumi Shimada, Kazuko Ikeda Hiroyuki Gatanaga, and Shinichi Oka: WFH 2016, 2016.7. Orland.FL.USA.
- (8) 久地井寿哉、柿沼章子、岩野友里、大平勝美：血液凝固因子製剤による薬害 HIV 感染被害者の生存曲線推移に関するヒストリカル分析、第 75 回日本公衆衛生学会総会、2016.10、大阪
- (9) 久地井寿哉、柿沼章子、岩野友里、大平勝美：

薬害 HIV 感染被害者の健康寿命仮説と生活機能尺度に基づく定量化の提案、第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会、2016.11. 鹿児島

- (10) 岩野友里、久地井寿哉、柿沼章子、坂本玲子、大平勝美：薬害 HIV 感染被害者の長期慢性炎症による健康悪化（第一報）～健康特性の定量化、第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会、2016.11. 鹿児島
- (11) 坂本玲子、久地井寿哉、柿沼章子、岩野友里、大平勝美：薬害 HIV 感染被害者の長期慢性炎症による健康悪化（第二報）～対話的相談支援、第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会、2016.11. 鹿児島
- (12) 柿沼章子、久地井寿哉、岩野友里、大平勝美：薬害 HIV 感染被害者を対象とした健康訪問相談における支援効果に関する質的評価、第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会、2016.11. 鹿児島
- (13) 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、瀧永博之、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集会・総会、2016.11. 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

HIV 感染血友病患者の健康状態に関する検討

研究分担者

照屋 勝治 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 (ACC)

研究要旨

全国の HIV 拠点病院を対象に薬害エイズ患者の HCV 肝炎合併に関するアンケート調査を行った (5 年目)。得られた薬害患者情報数は昨年度より大幅に上昇し、全体の 7 割が把握できた。薬害患者の 7 割弱が DAA 等の治療により HCV が治癒しており、状況は急速に改善傾向が見られている。それでもまだ 50 例以上の活動性肝炎の患者が報告されており、来年度までにこれをどの程度まで減少できるかが注目される。過去 2 年間の死亡数も 10 例であり、これまでの調査結果と比較しても最も少なかった。合併症としては脳出血が最も多く、死亡原因としても最多であり、今後の動向に注意が必要である。ACC データベースからの解析では、高血圧や糖尿病コントロールはまだ十分ではなく、薬害患者が非薬害患者に比べて心血管疾患のリスクが高い可能性が示唆された。薬害エイズ患者の予後規定因子はリアルタイムで変化している可能性があり、今後も健康状態に関するモニタリングを注意深く行っていく必要があると考えられる。

A. 研究目的

HIV 感染症の治療の進歩に伴い患者の予後は劇的に改善した。一方で、薬害エイズとして感染した患者では、予後が改善した現在でも、HCV の重複感染による肝硬変・肝癌で死亡する症例が後を絶たず、適切な治療を行えるような診療体制の確立が喫緊の課題となっている。さらに患者の高齢化に伴い、抗 HIV 薬の副作用が関連しうる高血圧や高脂血症、糖尿病などの合併疾患に伴う予後悪化や、脳出血等の出血傾向に関連したイベントについても、より注意が必要な状況となっている。本研究では、全国の薬害エイズ患者の、特に健康状態を把握し、先述の問題に全国レベルで取り組むための基礎的データを抽出することを目的とする。

B. 研究方法、C. 研究結果、D. 考察

1) 薬害 HIV 感染被害者における HIV/HCV 重複感染血友病患者について」の HIV 拠点病院対象調査

HIV 拠点病院に通院している薬害エイズ患者の HCV 肝炎の状況を把握する目的で、アンケート調査 (別添資料 1) を用い、2016 年 12 月 20 日～2017

年 2 月 17 日の期間に全国 HIV 拠点病院を対象に開始した。

結果は以下の通り (図 1～図 7)

- ・ アンケートの回答は 381 施設中 222 施設 (58.3%) より得られた。一昨年度、昨年度の回収率 (45.6%、55.9%) からさらに回収率は向上した (図 1)。
- ・ 全体で 512 例 (昨年度は 394 例) の薬害エイズ患者の情報が得られ、把握率が大幅に改善した。これは生存薬害エイズ患者全体 (推定 715 例) の 71.6% に相当する (図 2)。DAA 治療による治癒が 24% あり、自然治癒およびインターフェロン治療による治癒と合わせ全体の 77% が治癒しているという結果であり、昨年度調査の 58% から大幅に改善が見られた。
- ・ 64 人の慢性肝炎および 24 人の肝硬変患者 (重複なし) が報告された (図 3)。慢性肝炎例のうち 53 例 (82.8%) は活動性肝炎であり、肝硬変のうち Child B 以上が 10 例であった。10 例が肝癌を発症していた (図 3)。過去 2 年間 (2014 年 10 月～2016 年 9 月) で 10 例が死亡しており、調査開始以来最も少ない数字となった (過去 4 回の調

査では古い順に、13 例、13 例、15 例、16 例)。死因は肝炎関連が 2 例 (肝不全 1 例、肝癌 1 例)、出血関連死亡 (3 例) であった (図 4)。非死亡例も含む合併症として今年度より脳心血管疾患発生状況の調査項目を加えたが、脳出血が 3 例と最も多かった (図 5)。食道静脈瘤は 41 例が報告され、うち 21 例は治療介入が行われていた (図

6)。薬害 HIV/HCV 重複感染例の通院患者がいると回答した 62 施設のうち、61 施設 (98.4%) が「担当医自身が消化器内科であるか、もしくは院内消化器医師と連携しながら診療している」と回答した (図 7)。研究班からの研究支援に関しては、「希望する」と答えたのは 23 施設 (37.1%) であった。

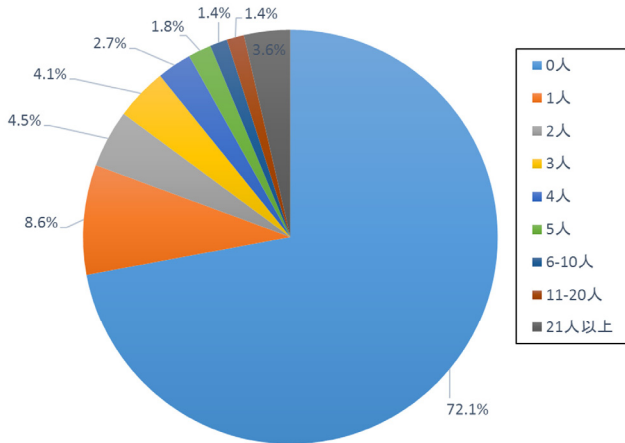


図 1 各施設に通院中の薬害エイズ患者数 (222 施設中)

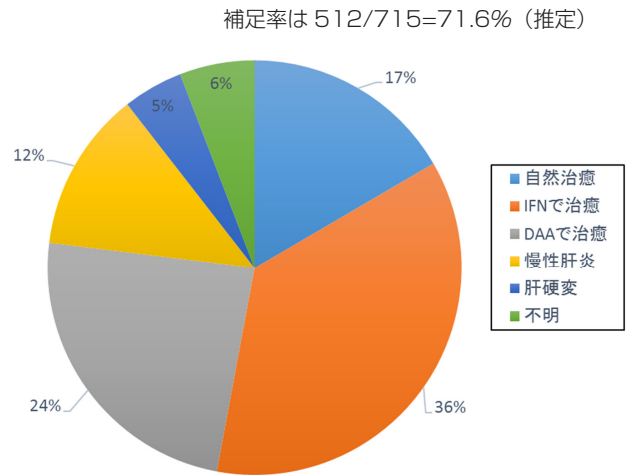


図 2 HIV/HCV 重複感染者の肝炎の状態 (n=512)

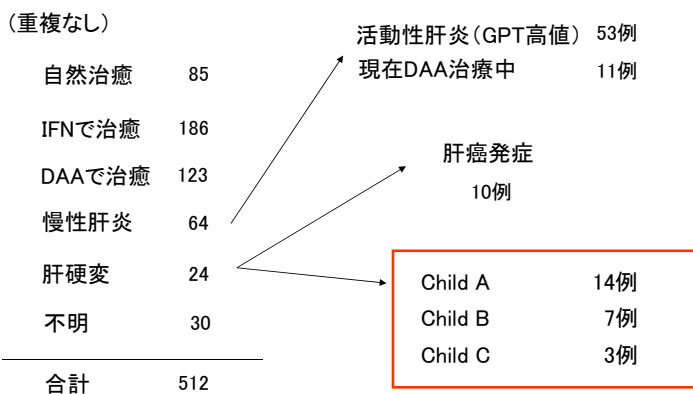


図 3 HIV/HCV 重複感染者の肝炎の状態 (n=512)

死亡例10例	
肝不全	1例
肝癌	1例
出血	3例
感染症	3例 (後腹膜膿瘍、人工関節感染2人)
悪性腫瘍	0例
その他	1例 (痙攣重積)

図 4 HIV/HCV 重複感染者の過去 2 年の死亡 (2014 年 10 月～2016 年 9 月の期間)

4例(死亡、非死亡例含む)	
脳梗塞	0例
脳出血	3例
心筋梗塞	0例
狭心症	0例
骨折	1例

図 5 HIV/HCV 重複感染者の過去 2 年の合併症 (2014 年 10 月～2016 年 9 月の期間)

未発症	305例
発症	41例
内視鏡未実施*	166例
合計	512例

観察のみ	19例
治療あり	21例
不明	1例

* 肝炎治癒などにより臨床的に内視鏡非適応と判断された例など

図 6 HIV/HCV 重複感染者の食道静脈瘤 (n=512)

担当医自身が消化器内科	2施設
消化器内科と連携	59施設
連携なし	1施設

Q:肝炎に関する研究班からの診療支援があれば希望するか？

希望する	23施設
希望しない	29施設
未回答	10施設

図7 消化器内科との連携 (n=62*)

*薬害 HIV/HCV 重複感染の通院症例がある 62 施設を対象

(考察) 本調査は今年で5回目であるが、これまでで最も多い、全国薬害エイズ患者の7割の患者情報が収集できた。これまでで、最も現状を正確に把握できたと考えられる。アンケートの回収率は経時的な改善傾向が見られており、各医療機関の意識の高まりを反映していると考えられる。今年度調査ではDAA治療による治癒例が増加し、薬害エイズ患者の8割弱でHCVが治癒しているという状況の劇的な改善が確認できた。死亡例についても患者把握率の上昇にもかかわらず、過去5回の調査で最も少ない人数となっている。合併症としては、非死亡例も含め、脳出血が多く報告され、死亡原因としても肝炎関連死亡の次に「出血による死亡」が多かった。

2) 薬害 HIV 感染者の健康状態に関するデータ集計 (ACC data より)

過去10年余における薬害エイズ患者の健康状態

の変化を明らかにする目的で、ACCに通院中の患者(90-120人、全薬害エイズ患者の15%程度に相当)を対象に、各種指標についての推移の解析を行った。結果は以下の通り(図8-17)

- ・年齢分布は2000年時点で3.5%(5/142)であった50歳以上の患者割合は、2015年時点で31.1%(28/90)となっており、高齢化の進行はかなり急速である(図8)。
- ・CD4数で表される免疫能は2000年以降現在も緩やかな改善傾向が持続的に見られている。免疫正常と判断されるCD4>500/ μ Lの割合も増加傾向であり、2016年時点で薬害患者の65%を締めている。重度免疫不全と判断されるCD4<200/ μ Lの患者も次第に減少し、2016年にはついにゼロとなった(図9)。
- ・GPT分布の推移では2015年に正常であった割合の増加が見られ、2016年も同じ傾向が確認された。さらに、2015年まで2割強でGPT \geq 100IU/Lの重度肝機能異常を示していたが、2016年にはこの割合が10ポイントも低下しており、これも肝機能が急激に改善している事を示している。2016年より導入されはじめた抗HCV治療(DAA)の影響であると推測される(図10)。
- ・肝合成能を反映するアルブミン値は2015年に初めて2.8g/dL未満の患者が0人となり、2016年も同様の傾向が維持された。アルブミン値正常(>3.5g/dL)の割合も増加傾向であり、通院患者の肝機能の状態が改善している事が読み取れる(図11)。
- ・体重は長期的にはほぼ横ばいに見えるが70kg超の患者が次第に増加している印象がある。栄養状

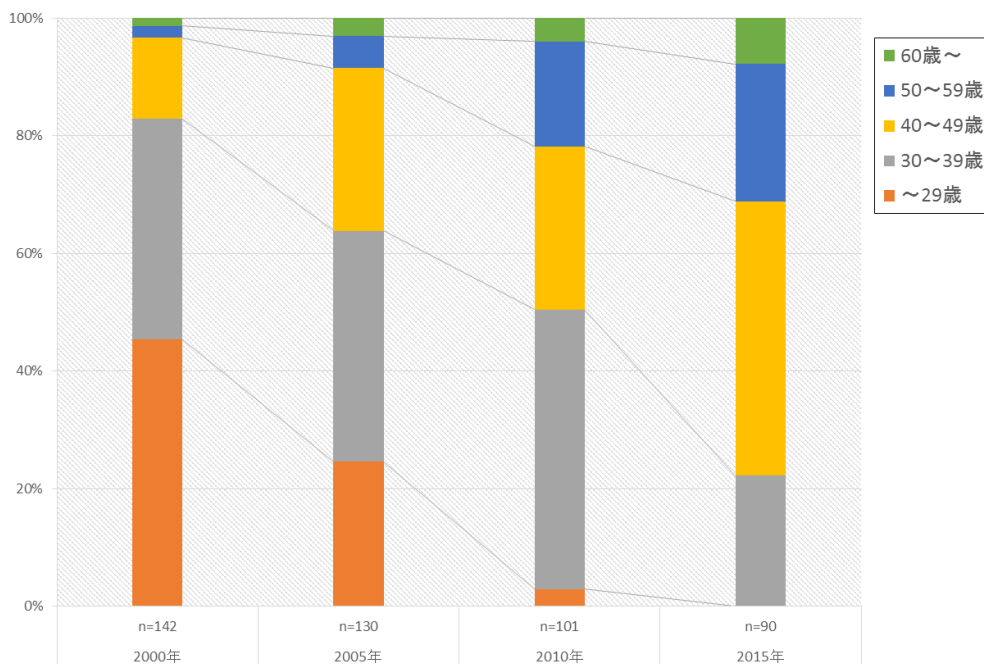


図8 年齢分布の推移

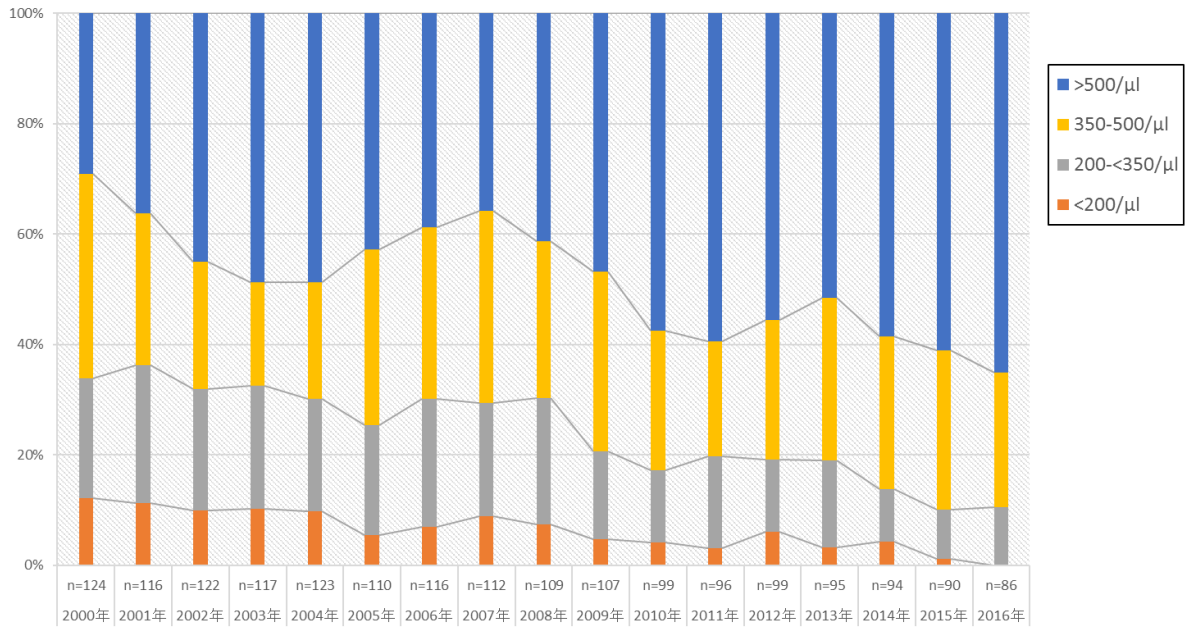


図9 CD4 数分布の推移

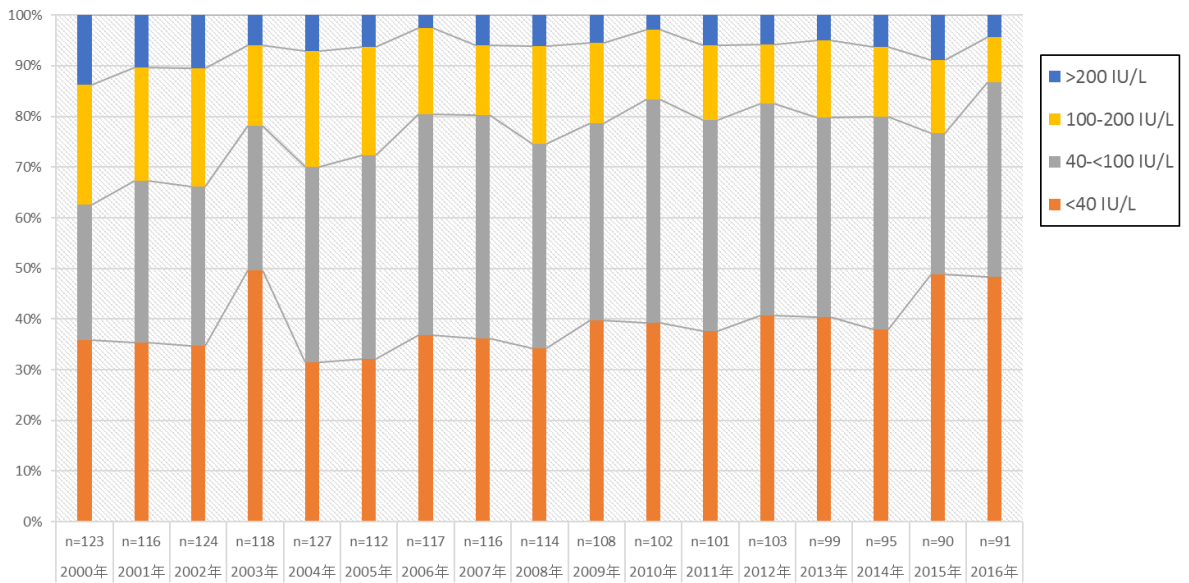


図10 肝機能検査 (GPT) 分布の推移

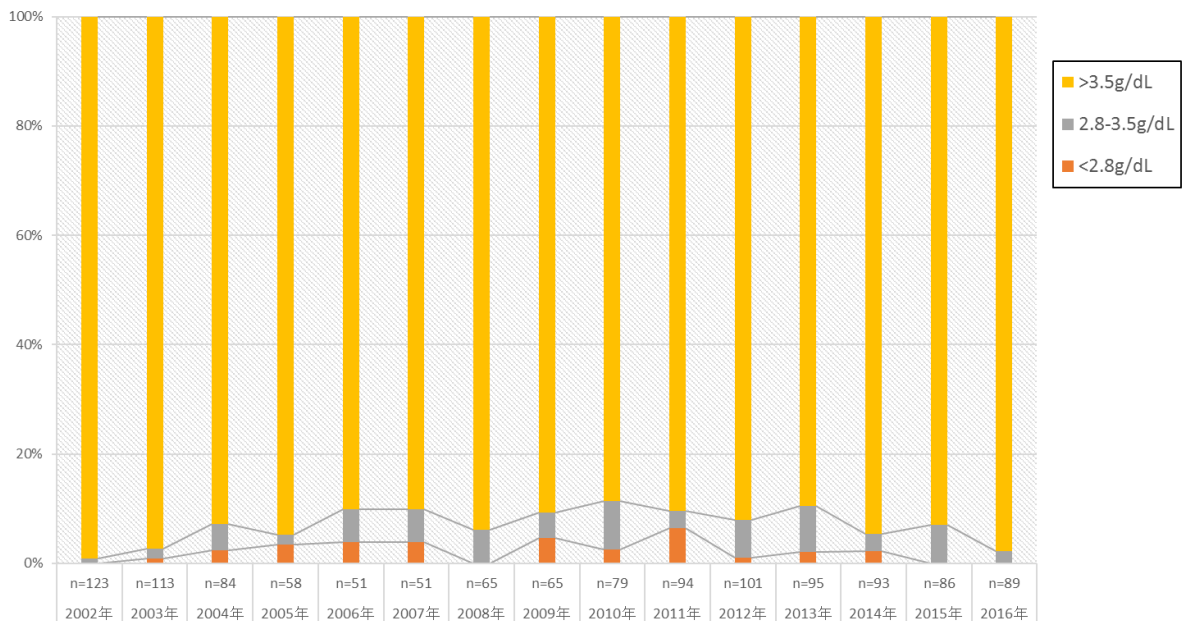


図11 アルブミン値分布の推移

態良好と判断されるが、高齢化を踏まえ糖尿病患者の増加に注意が必要な状況と考えられる(図12)。随時採血による中性脂肪の値は10%程度で300mg/dL以上の高値を示したが、2010年以降は持続的な改善傾向が読み取れる(図13)。高LDL-C血症の患者の割合も最近数年は経時的な減少傾向が見られていたが、2016年は再上昇に転じていた(図14) HbA1C高値例で示される血糖コントロール不良例についても2015年以降改善傾向が泊まっており、先の体重増加および中性脂肪高値と合わせ、高齢化に伴う心血管疾患予防のためにより厳格なコントロールが必要と

考えられる(図15)。

- ・ 血圧コントロールについては緩やかではあるが改善が見られている(図16)。
- ・ 腎機能の指標である血清クレアチニン(Cre)の推移を見ると10%の患者で腎機能異常が見られており、Cre>2.0mg/dLの割合は経時的な増加傾向がみられた(図17)。これらは透析予備群と考えられる。2017年より腎機能障害の少ないデシコビ錠が利用可能になっており、これにより腎機能の改善傾向が見られる可能性もあり、今後も動向を注意深く観察する予定である。

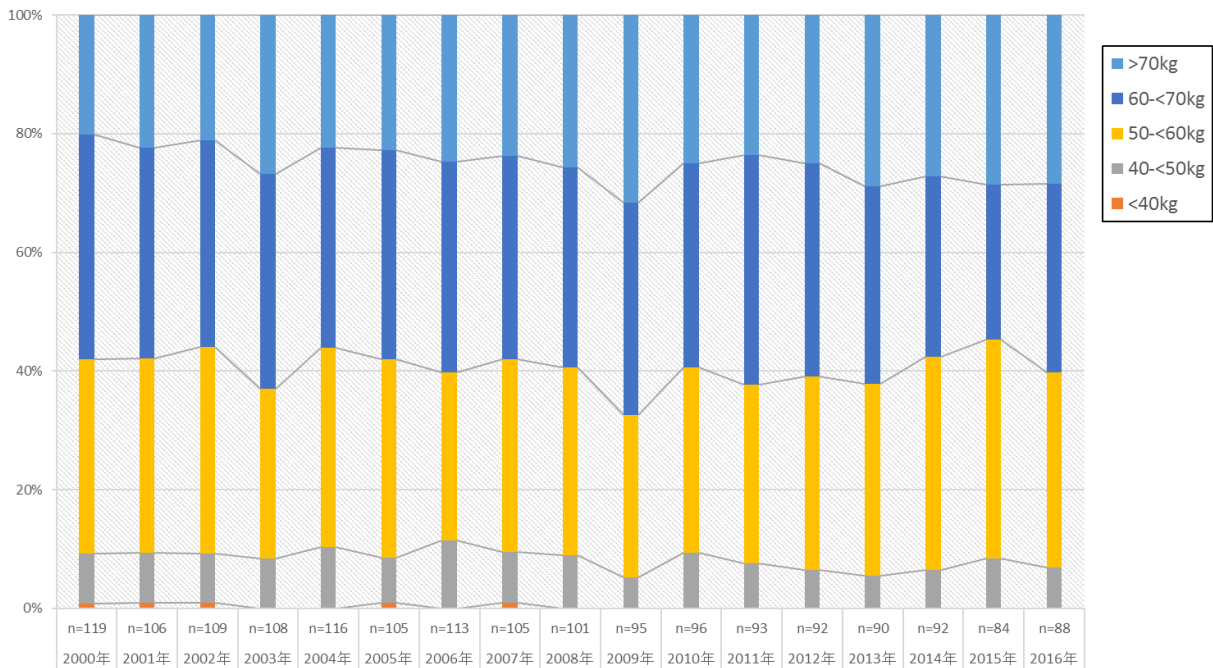


図12 体重分布の推移

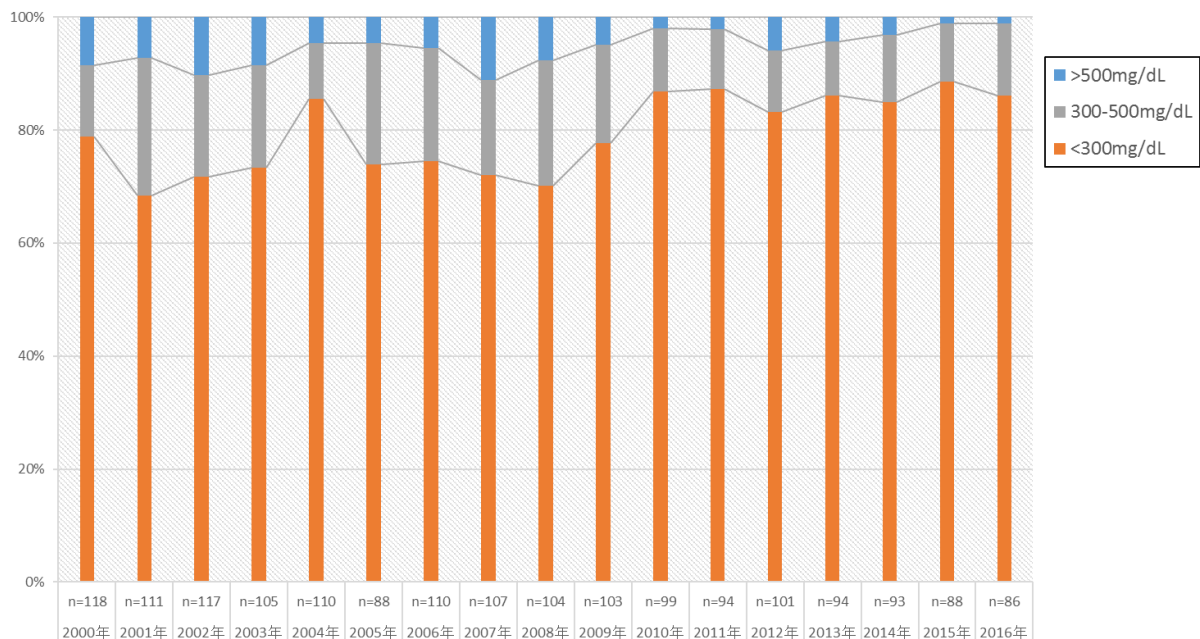


図13 中性脂肪分布の推移

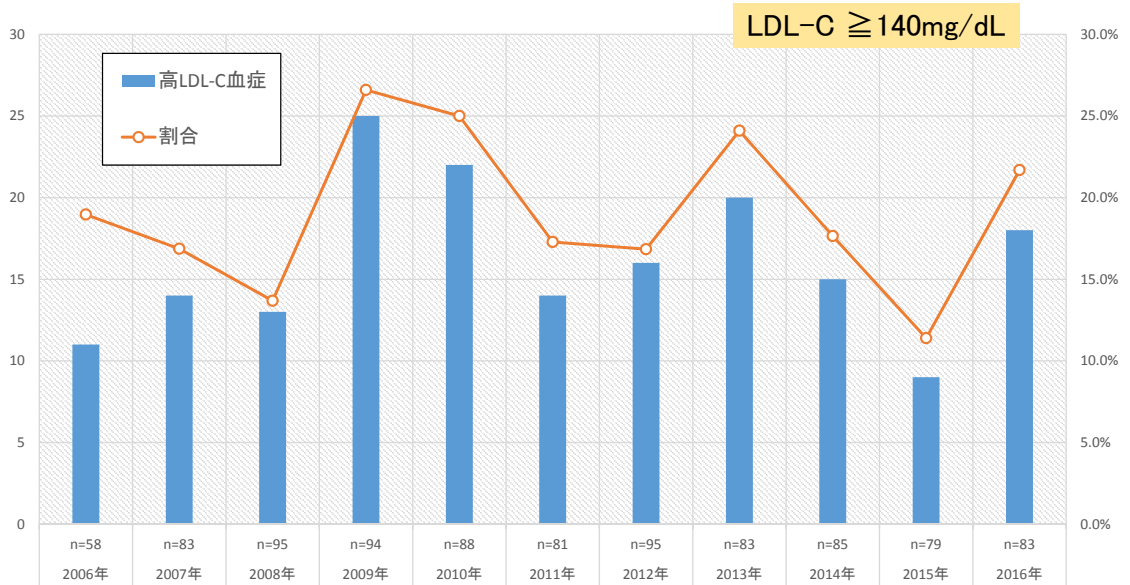


図 14 LDL-C 高値例の推移

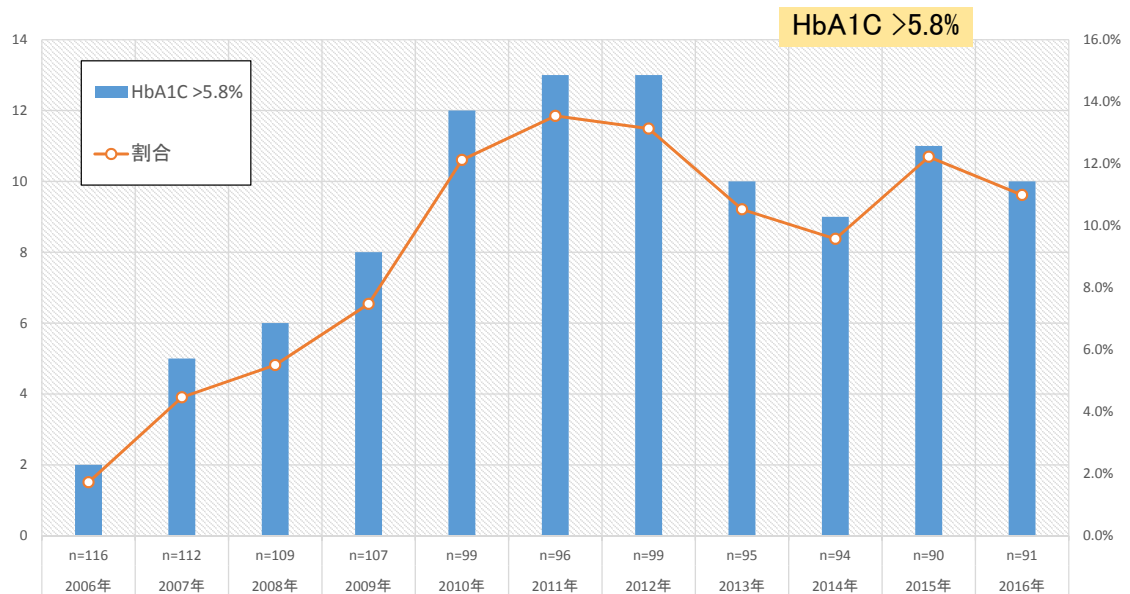


図 15 血糖コントロールの推移

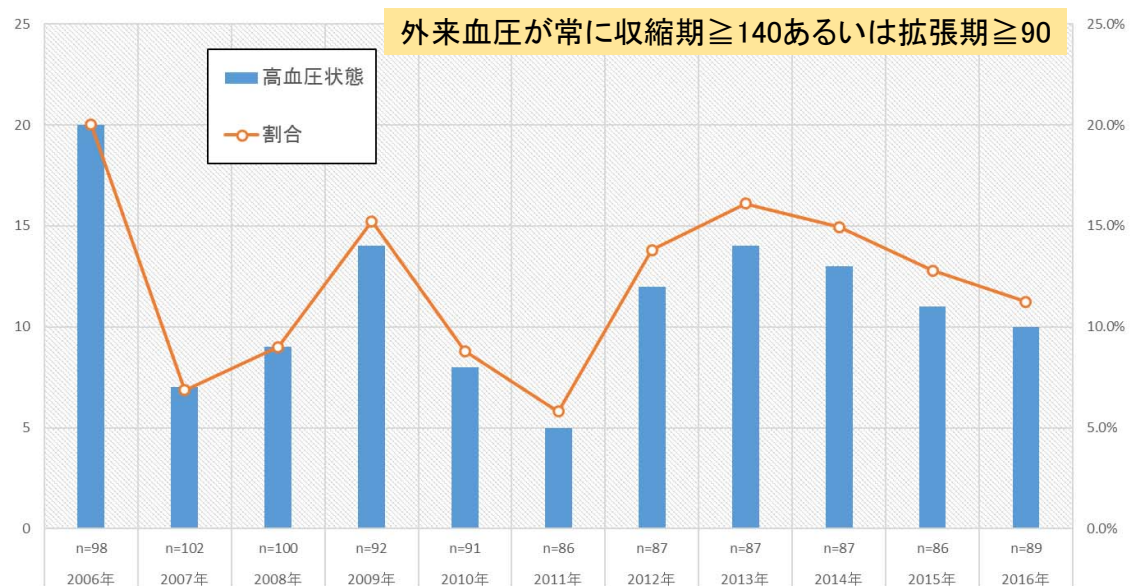


図 16 血圧コントロールの推移

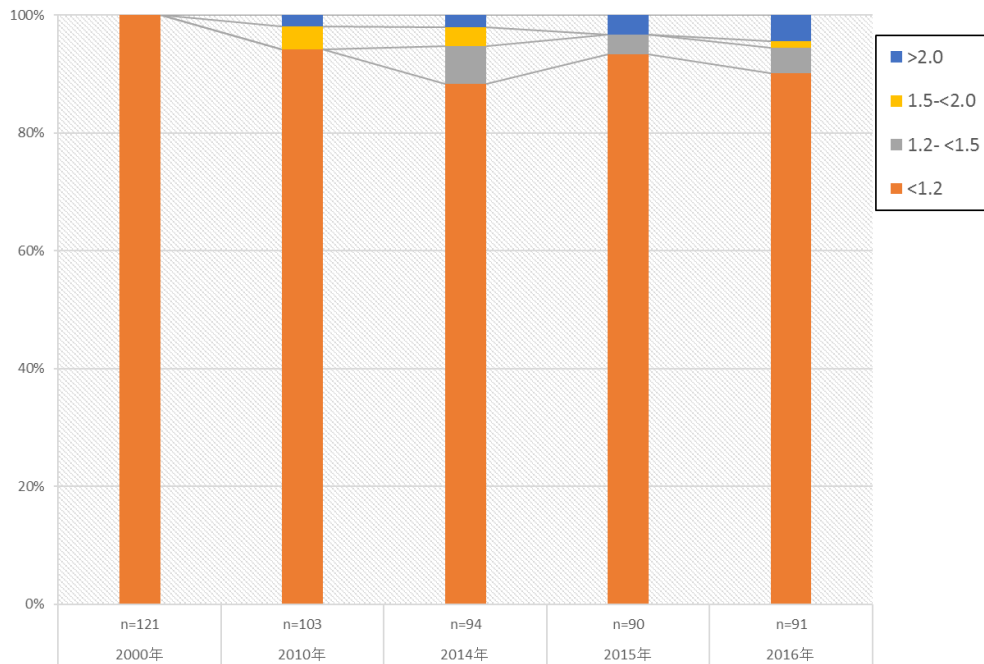


図 17 Cre 値（腎機能）の推移

（考察）DAA による治療により、薬害患者の肝炎の状況は劇的な改善傾向を認めており、これが死亡数の減少にもつながっている可能性が示唆された。ACC データベースの解析結果からは、腎機能異常例の経時的増加が見られており、これが全国で見られる傾向なのか、今後、実態調査が必要であると思われる。これらは潜在的な透析予備群と考えられ、今後は HIV および血友病を持つ患者の透析施設の確保が問題となる可能性もある。合併症としての脳出血の多さが目立ち、その背景因子（高血圧 and/or 凝固因子製剤の適正使用）の解明も今後の課題である。高齢化の進行を踏まえ、より厳格な血圧あるいは血糖などの管理はもちろん、凝固因子製剤の定期輸注の状況など総合的な健康管理に関するデータ収集の必要性が示唆された。

E. 結 論

全国の薬害エイズ患者の HCV 肝炎の実態調査を 5 年連続で実施した。HCV 肝炎は DAA 治療の登場により急速に状況が改善しつつある。一方で、昨年度より肝炎以外の合併症の調査を開始しており、脳出血が薬害患者の健康管理上の問題になっている可能性が示唆された。

患者の高齢化に伴い、腎機能障害など肝炎以外の全身の健康管理の問題が顕在化してきている。これについても、肝炎と同様に注意深い動向調査が必要であると考えられる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

該当なし

別添資料 1

薬害 HIV 感染被害者における HIV/HCV 重複感染血友病患者について

施設名： _____ 担当者名： _____

2016年10月現在でお答え下さい。

1) 現在、通院中の薬害 HIV 患者で HCV 重複感染例（治療含む）は何人ですか？（ ）人*
 ●上記で1人以上の場合、以下の解答をお願いします。

2) 上記の患者について HCV 重複感染の状況を教えてください。

- ① 自然治癒.....() 人
- ② 抗 HCV 治療により治癒.....() 人
 →インターフェロンを含む治療により治癒 () 人
 →インターフェロンを含まない治療 (DAA) により治癒 () 人
- ③ 慢性肝炎（肝硬変、肝癌発症例を除く）の状態.....() 人
 →GPT の数値が持続的に基準値以上の活動性肝炎 () 人
 →現在、DAA による治療中 () 人
- ④ 肝硬変の状態
 （肝癌を含む、DAA による治療例除く）....() 人
 →Child-Pugh A () 人
 →Child-Pugh B () 人
 →Child-Pugh C () 人
 →肝癌発症（上記との重複可）() 人
- ⑤ 現時点の C 型肝炎の状態が
 十分把握できていない.....() 人

Child - Pugh 分類

	1 点	2 点	3 点
肝性脳症	なし	軽度	時々昏睡あり
腹水	なし	少量	中等量以上
血清ビリルビン (mg/ dl)	<2	2.0 ~ 3.0	> 3.0
血清アルブミン (g/ dl)	3.5>	2.8 ~ 3.5	< 2.8
プロトロンビン時間 (%)	70>	40 ~ 70	< 40
各項目を合計 → Child-Pugh 分類	A: 5 ~ 6 点 B: 7 ~ 9 点 C: 10 ~ 15 点		

*①～⑤の人数の合計が上記 1) の人数と同じになるようご注意ください。

3) 食道静脈瘤について

- ① 未発症.....() 人
- ② 発 症.....() 人：定期観察のみ.....() 人
 : 内視鏡下の処置を行っている.....() 人
- ③ 状態が十分把握できていない... () 人

*①～③の人数の合計が上記 1) の人数と同じになるようご注意ください。

4) 過去 2 年間 (2014 年 10 月～ 2016 年 9 月) の死亡症例について

- 死 亡 () 人
- 直接の原因となった死因について
- ①肝炎関連：肝癌 () 人 肝不全 () 人
- ②血友病関連：出血 () 人
- ③感染症 () 人 (具体的病名：_____)
- ④悪性腫瘍 () 人 (具体的病名：_____)
- ⑤その他 () 人 (具体的病名：_____)
- 合併症について（上記と重複可）
- ① 脳梗塞 () 人 ② 脳出血 () 人
- ③ 心筋梗塞 () 人 ④ 狭心症 () 人
- ⑤ 骨折 () 人

5) C 型肝炎の治療に関して

- 消化器科医師との連携（あり、なし、担当医自身が消化器）
- 肝炎に関する研究班等からの診療支援があれば希望（する ・ しない）

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

研究分担者

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
瀧永 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 治療開発室長
三田 英治	大阪医療センター 統括診療部長
遠藤 知之	北海道大学病院 血液内科 講師
四柳 宏	東京大学大学院 防御感染症学 准教授

研究協力者

高槻 光寿	長崎大学大学院 移植・消化器外科 准教授
夏田 孔史	長崎大学大学院 移植・消化器外科 助教

研究要旨

血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する非侵襲的な肝機能評価ツールとして、一般肝機能検査から算出される APRI (AST-platelet ratio index)、FIB4 の有用性について検討を行った。以前の研究で各種肝機能検査や線維化マーカーと有意な相関を認め、さらに内視鏡を施行された症例をもとに食道静脈瘤の有無でカットオフ値を設定したところ、APRI : 0.85、FIB4 : 1.85 であった。複数回の肝機能検査施行例でカットオフ値を超える症例は APRI : 初回 58 例 (36.9%)、2 回 48 例 (40.3%)、3 回 34 例 (34.3%)、4 回 31 例 (35.2%)、5 回 15 例 (24.6%)、FIB4 : 初回 68 例 (43.3%)、2 回 48 例 (40.3%)、3 回 39 例 (39.4%)、4 回 40 例 (45.5%)、5 回 20 例 (32.8%) であった。カットオフ値設定以降の症例を用いた前向きな検討ではのべ 69 例中 22 例 (31.9%) に静脈瘤を認め、脾摘後の 1 例を除いていずれかのカットオフ値が陽性であった。

A. 研究目的

本研究班において、血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者（以下重複感染患者）に対し継続的に肝機能検査を行ってきた。その結果、同患者群では見かけの肝機能は良好であるが門脈圧亢進症の所見が強く、HCV 単独感染よりも肝線維化の進行が速いことが明らかとなった。特に肝性脳症や食道静脈瘤破裂を来した症例は予後不良であることが知られており、これらの所見を早期に発見することが重要である。

一方で非侵襲的な肝線維化評価のツールとして、APRI (AST-platelet ratio index) や FIB4 が注目されている。これらは血小板数や AST・ALT、年齢などの一般的なパラメータを元に算出が可能であり、専門的な設備・知識を要しない点で有用である。

重複感染患者において APRI・FIB4 と食道静脈瘤

の有無の相関を検討し、それらのカットオフ値を設定することを目的とする。

B. 研究方法

本研究班により肝機能検査を施行した 158 名、のべ 530 人（北海道大学 12 名のべ 17 人、国立国際医療センター 76 名のべ 342 人、大阪医療センター 23 名のべ 82 人、長崎大学 47 名のべ 89 人）。症例の APRI・FIB4 を算出し、経時的変化を検討した。次に内視鏡を施行された症例のデータをもとに食道静脈瘤の有無におけるカットオフ値を設定した。また 2015 年 1 月以降の症例でカットオフ値の妥当性を検証した。

（倫理面への配慮）

研究の遂行にあたり、画像収集や血液などの検体採取に際して、インフォームドコンセントのもと、

被験者の不利益にならないように万全の対策を立てる。匿名性を保持し、データ管理に関しても秘匿性を保持する。

C. 研究結果

158名の初診時のAPRI・FIB4の中央値、範囲はそれぞれ0.66(0.18-14.03)、1.60(0.50-10.0)であった。複数回の受診症例数は2回119名、3回99名、4回88名、5回61名、6回1名(重複あり)。継時的推移はAPRI:0.64-0.66-0.60-0.46、FIB4:1.60-1.59-1.58-1.62-1.42であった。

内視鏡を施行された症例のデータから食道静脈瘤の有無によりカットオフ値を設定した場合、APRI:0.85、FIB4:1.85となり、AUC値(APRI:0.729、FIB4:0.778)は0.7以上と中等度の精度を示し、さらにカットオフ値で区切った場合の静脈瘤陽性率は各々約45%と約43%であった。

それぞれの時期でこのカットオフを超える症例は、APRI:初回58例(36.9%)、2回48例(40.3%)、3回34例(34.3%)、4回31例(35.2%)、5回15例(24.6%)、FIB4:初回68例(43.3%)、2回48例(40.3%)、3回39例(39.4%)、4回40例(45.5%)、5回20例(32.8%)であった。症例数の少ない5回受診症例を除けば、今回の観察期間内では中央値に大きな変化はなく、カットオフ逸脱の割合が明らかに増加することはなかった。

肝機能良好であっても、このカットオフ値を超えた場合は肝臓専門医へコンサルとし、内視鏡で静脈瘤の有無をチェックすべき、として全国の医療機関向けのガイドラインを作成し情報発信した。

2015年1月以降の上部消化管内視鏡施行症例のべ69人で前向きな検討を行ったところ、22例(31.9%)に食道静脈瘤を認めた。カットオフ値の感度・特異度はAPRI:77.3%、68.1%、FIB4:95.5%、53.2%でAPRIは特異度が、FIB4は感度がそれぞれ優れていた。静脈瘤を認めた22例のうち、脾摘後の1例を除いていずれかのカットオフ値が陽性であった。

D. 考察

HIV/HCV重複感染患者は見かけ上の肝機能と比べて門亢症が進行した症例が多く、特に食道静脈瘤破裂や肝性脳症を来した症例は予後不良であることが報告されている。これらの症例においては上部消化管内視鏡などを含めた専門的なフォローを定期的に行う必要があるが、全国の重複感染患者は必ずしも肝臓専門医の元でフォローをされている訳ではなく、全例に詳細な肝機能評価を行うことは困難である。

非侵襲的肝線維化評価ツールであるAPRI・FIB4は、ごく一般的な肝機能データを用いて算出可能であり、全国の施設で導入可能と思われる。これらによって食道静脈瘤の発症を予測することができれば、肝臓専門医受診のきっかけとなり、予後不良な症例の拾い上げが可能になると思われる。

今後も症例の蓄積によってカットオフ値の妥当性を検証する必要があると思われる。特にカットオフ値を越える症例における内視鏡検査施行率は54例中36例(66.7%)であり、前年度に比べて改善したが今後さらに上昇させる必要があると思われる。

E. 結論

APRI・FIB4は全国の施設で導入可能であると思われる。食道静脈瘤発症のマーカーとしても有用である可能性が示唆された。これらのカットオフ値を念頭に入れ、肝臓専門医へのコンサルトのタイミングを考慮することが肝要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Natsuda K, et al. APRI and FIB4 as effective markers for monitoring esophageal varices in HIV/HCV co-infected patients due to contaminated blood products for hemophilia. *Hepatol Res.* 2017 Jan 28. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

- 1) 夏田孔史、他：HIV/HCV重複感染者の食道静脈瘤検出におけるAPRI・FIB4の有用性 JDDW 第20回日本肝臓学会大会(神戸) H28.11.3-6. デジタルポスター

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

HIV・HCV Genotype 1 型重複感染の血友病患者に対する Sofosbuvir・Ledipasvir 併用療法 12 週の治療成績

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 1 型の HCV に重複感染した血友病患者 6 例に対し、Sofosbuvir 400mg と Ledipasvir 90mg の合剤で 12 週間加療した。6 例とも ART が施行されており、治療前の HCV-RNA の中央値は 6.25 log IU/mL であった。全例、8 週目には HCV-RNA が陰性化し、最終的に HCV 排除に成功した。目立った有害事象を認めず、抗てんかん薬の変更を行った症例が 1 例あった。HIV/HCV genotype 1 型の重複感染患者の C 型肝炎治療において、Sofosbuvir /Ledipasvir 併用療法は日本人においても安全で、効果的な治療法と考えられた。

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、HCV 排除は重要な意味を持つ。HIV 感染者の死亡原因の第 2 位は肝疾患関連死であり、その原因の多くが HCV 感染であった (Lancet 377:1198-1209, 2011 ; Lancet 384:241-248, 2014)。

もともとインターフェロン (interferon、以下 IFN) 治療に対する genotype 1 型の反応性は他の genotype に比べ不良であった。しかし、IFN フリー治療が始まり、軽微な副作用でウイルス学的持続陰性化 (sustained virological response、以下 SVR) が期待でき、HIV 重複感染者に対する有効性と安全性の日本人での検証が待たれていた。本研究はその有効性と安全性を、他の疾患群と比較しながら検討することが目的である。

B. 研究方法 (倫理面の配慮)

対象は当科に通院中で、HIV と HCV genotype 1 型に重複感染している血友病患者で、Sofosbuvir (SOF) 400mg + LDV (Ledipasvir) 90mg/日 (ハーボニー®

配合錠) を 1 日 1 回投与した。腎機能が保たれていることなど、投薬は添付文書を遵守し、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ている。

比較の対象として、血液製剤で HCV genotype 1 型にのみ感染した血友病患者 7 例と、血液製剤以外の感染経路で HIV/HCV genotype 1 型に重複感染した患者 6 例も検討した。

C. 研究結果

患者背景を表 1 に示す。HIV と HCV genotype 1 型に重複感染している血友病患者 6 例は全員が男性、血友病 A が 4 例、血友病 B が 2 例で、年齢中央値は 40 歳前半、他の群に比べ若い傾向を認めた。他群より既治療例が多く、内訳は (1) IFN + Ribavirin (RBV) 併用が 1 例 (治療効果は無効)、(2) Pegylated IFN + RBV 併用が 3 例 (治療効果は再燃 1 例、完遂無効 1 例、途中中止の無効が 1 例)、(3) Simeprevir + Pegylated IFN + RBV が 1 例 (治療効

果は再燃)であった。重篤な有害事象を認めず、全例 ART を受けていたが治療に影響はなかった。1例だけ抗てんかん薬の変更が必要であった。そして全例が12週目のSVR (SVR12)を達成した。

HIVには感染せず、HCV genotype 1型のみ単独感染している血友病患者7例(血友病A 5例、血友病B 2例)は全員男性、軽微な副作用のみで、7例とも治療を完遂しSVR12を得た。血液製剤でHCVに感染している両群は genotype 1aの症例も多く含まれた(表1)。

血液製剤以外でHIVとHCV genotype 1型に重複感染している6例は、全員が genotype 1b型で、年齢の中央値は50歳前半、他群と同じく軽微な副作用だけで治療を完遂しSVR12を得た。

D. 考察

本研究が開始された時、日本では genotype 1型のC型肝炎に対するIFNフリー治療として、(1)アスナプレビル(Asunaprevir、以下ASV)/ダクラタスビル(Daclatasvir、以下DCV)併用療法、(2)SOF/LDV併用療法、(3)パリタプレビル(Paritaprevir、以下PTV)/リトナビル(ritonavir、以下r)/オムビタスビル(Ombitasvir、以下OMV)併用療法が認可されていた。このうち、ASV/DCV併用療法はHIV感染合併C型肝炎に対する使用経験はなく、またHCV単独感染のSVR率が他の治療法に比べ低率で

あることから、選択肢とはならなかった。

またPTV/r/OMV併用療法も日本では genotype 1型に対し認可されている。しかし、海外では非核酸型ポリメラーゼ阻害剤であるdasabuvirと併用して治療することが一般的で、PTV/r/OMVでのHIV/HCV重複感染例のデータはないに等しく、選択肢に入れることはなかった。

したがってHIVとの重複感染例にはSOF/LDV併用療法を用いることが一般的である。

Osinusiらは、前治療歴がなく肝硬変を含まない genotype 1型50例(ART施行37例、74%)に対しSOF/LDV併用療法を行い、49例(98%)でSVRを得た(JAMA. 313:1232-1239, 2015)。最も一般的な有害事象は鼻閉(16%)と筋肉痛(14%)で、これはHCV単独感染例での治療と同じである。

またNaggieらは、 genotype 1および4型335例に対するSOF/LDV併用療法の成績をION-4として報告している(N Engl J Med 373:705-713, 2015)。患者の内訳は genotype 1a型250例(75%)、1b型77例(23%)、4型8例(2%)であり、ION-4の成績はほとんど genotype 1型の結果を反映しているといって差し支えない。前治療歴を有するものが185例(55%)、肝硬変症例が67例(20%)であった。全例がtenofovir disoproxil fumarate/emtricitabineの合剤と他剤を併用したARTを受けていた。他剤の内訳はefavirenz 160例(48%)、raltegravir 146例(44%)、

表1 患者背景因子

	血友病 (+) HIV (+) [n=6]	血友病 (+) HIV (-) [n=7]	血友病 (-) HIV (+) [n=6]
性別 (M:F)	6:0	7:0	6:0
年齢 (歳)	41.5 [36-53]	47 [30-66]	51 [43-66]
臨床診断 (CH:LC)	5:1	7:0	6:0
肝細胞癌合併例	0	1	0
Genotype (1:1a:1b)	1:3:2	1:2:4	0:0:6
前治療 (無:有)	1:5	3:4	3:3
HCV-RNA (log IU/mL)	6.25 [5.5-6.9]	6.3 [4.1-6.9]	6.45 [5.4-6.9]
T-Bil (mg/dL)	1.3 ± 0.6	0.8 ± 0.4	0.8 ± 0.4
AST (U/L)	57 ± 31	52 ± 23	51 ± 20
ALT (U/L)	50 ± 19	62 ± 35	89 ± 81
Alb (g/dL)	4.0 ± 0.8	4.5 ± 0.3	4.3 ± 0.3
Plt (x 10 ⁴ /μL)	11.3 ± 2.9	20.1 ± 6.9	19.2 ± 7.3
PT (%)	96 ± 15	109 ± 9	90 ± 12
SVR12 (%)	100	100	100

rilpivirine 29 例 (9%) で、全体で 322 例 (96%) が SVR を得た。ION-4 での一般的な有害事象は頭痛 (25%)、倦怠感 (21%)、下痢 (11%) であった。

このように HIV 感染合併の genotype 1 型の C 型慢性肝疾患に対する SOF/LDV 併用療法の治療成績は極めて良好といえるが、日本人でのデータはほとんどなく、今回検証することとした。その結果、少数例の検討ながら、血液製剤で HIV/HCV (genotype 1 型) に重複感染した血友病患者だけでなく、血液製剤で HCV (genotype 1 型) に単独感染した血友病患者・血液製剤以外で HIV/HCV (genotype 1 型) に重複感染した患者を含め、すべてで SVR12 を得ることができ、重篤な副作用を認めなかった。以上、HIV/HCV 重複感染例に対する SOF/LDV 併用療法は日本人においても、安全に実施できる有効な治療法であった。

E. 結論

HIV 感染合併 genotype 1 型の C 型慢性肝疾患に対する SOF/LDV 併用 12 週治療は小規模の検討ながら、安全性に問題はなく、有効性の期待できるものであった。

F. 健康危険情報

特になし

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, Hijioaka 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. *Hepato Res.* 2016 Sep;46(10):1002-10.
- 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, Yatsuhashi 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. *Hepato Res.* 2016 Sep;46(10):992-1001.
- 3) Tahata Y, Hiramatsu N, Oze T, Urabe A, Morishita N, Yamada R, Yakushijin T, Hosui A, Oshita M, Kaneko A, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Yamada Y, Inada M, Katayama K, Tamura S, Imai Y, Hikita H, Sakamori R, Yoshida Y, Tatsumi T, Hayashi N, Takehara T. Impact of ribavirin dosage in chronic hepatitis C patients treated with simeprevir, pegylated interferon plus ribavirin combination therapy. *J Med Virol.* 2016 Oct;88(10):1776-84.
- 4) Nishida N, Ohashi J, Khor SS, Sugiyama M, Tsuchiura T, Sawai H, Hino K, Honda M, Kaneko S, Yatsuhashi H, Yokosuka O, Koike K, Kurosaki M, Izumi N, Korenaga M, Kang JH, Tanaka E, Taketomi A, Eguchi Y, Sakamoto N, Yamamoto K, Tamori A, Sakaida I, Hige S, Itoh Y, Mochida S, Mita E, Takikawa Y, Ide T, Hiasa Y, Kojima H, Yamamoto K, Nakamura M, Saji H, Sasazuki T, Kanto T, Tokunaga K, Mizokami M. Understanding of HLA-conferred susceptibility to chronic hepatitis B infection requires HLA genotyping-based association analysis. *Sci Rep.* 2016 Apr 19;6:24767.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

特になし

HIV 感染合併 Genotype 1 型及び 2 型の C 型慢性肝疾患に対する Sofosbuvir 使用成績

研究分担者

四柳 宏 東京大学医科学研究所 感染免疫内科

研究協力者

遠藤 知之 北海道大学病院血液内科

瀧永 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

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

江口 晋 長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科

塚田 訓久 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

研究要旨

HIV 及び HCV に重複感染した患者 39 名 (HCV genotype 1: 33 名、HCV genotype 2: 6 名) に対し、Sofosbuvir を用いた治療を行った。Genotype 1 の症例に対してはハーボニー1錠を、genotype 2 の症例に対してはソバルディ1錠と weight-based Ribavirin を 12 週間投与した。Genotype 1 の 33 例、Genotype 2 の 6 例で SVR12 の評価が可能であり、全例が SVR12 を達成した。特記すべき副反応は認められなかった。

A. 研究目的

HIV (human immunodeficiency virus) と HCV (hepatitis C virus) に重複感染した患者は肝線維化や発癌への進展が速く、HCV の排除が HCV 単独感染患者以上に大切とされてきた。しかしながらインターフェロン治療効果は従来から不良とされてきている。厚生労働省研究班の 2009 年の報告でも HCV Genotype 1 のウイルス排除率は 20% 未満である。これは HIV 合併感染例では樹状細胞機能の低下、IP-10 の低下のために HCV の排除に必要な免疫が不十分であることに加え、HIV/HCV 重複感染例では IFN に対するアドヒアランスが保てないことが要因であるとされてきており、インターフェロンフリーの治療が待ち望まれていた。

2015 年に上市されたソホスブビル (sofosbuvir) は肝細胞に選択的に取り込まれ、細胞中で高い濃度を保つため、ゲノタイプ 1 からゲノタイプ 6 のすべての遺伝子型に効果があり (pangenotypic)、薬剤耐性も生じにくい。さらに副反応も軽いという薬剤であり、C 型肝炎の治療を大きく変える薬である。腎排泄型の薬であるため、腎機能低下例に対しては使いくいのに加え、循環器病薬との併用には注意が必要とされているが、比較的安全に使うことのでき

る薬である。HIV 合併例に対しても大きな副反応はこれまで報告されていないが、本邦の血友病患者は高齢者が多く、腎疾患や進展した肝疾患を有する例が多いため、ソホスブビルの使用を慎重に行う必要がある。

このため多施設共同研究を行い、ソホスブビルの有効性および安全性を検証することとした。

B. 研究方法 (倫理面の配慮)

対象は北海道大学医学部附属病院、国立国際医療研究センター、大阪医療センター、長崎大学、東京大学に通院中の HIV/HCV 重複感染者である。39 名 (HCV genotype 1: 33 名、HCV genotype 2: 6 名) に対し、ソホスブビルを用いた治療を開始した。Genotype 1 の症例に対してはハーボニー1錠を、genotype 2 の症例に対してはソバルディ1錠と weight-based Ribavirin を 12 週間投与した。なお、研究計画書は東京大学医学部の倫理委員会で承認を受けている。

C. 研究結果

39 名全員が中断することなく治療を完遂した。治

療中の ALT の推移を（図 1,2）、HCV RNA の推移を（図 3, 4）に示す。Genotype 1 の症例における治療前 ALT は中央値 63 (IU/L)、Genotype 1 の症例における治療前 ALT は中央値 51 (IU/L) であった。また、Genotype 1 の症例における治療前 HCV RNA は中央値 6.1 (logIU/L)、Genotype 2 の症例における治療前 HCV RNA は中央値 6.4 (logIU/L) であった。図 3, 4 が示す通り SVR12 の判定が可能であった症例（Genotype 1: 33 例、Genotype 2: 6 例）すべてで SVR12 が得られた。

治療中の副反応としては Genotype 1 で感冒用症状 2 名、掻痒感・皮疹・頭痛・上腹部痛・眼球結膜充血各 1 名を認めた。また、Genotype 2 で貧血を 1 名に認めた。いずれも軽度であり対症療法のみで対応が可能であった。

D. 考 察

HIV 感染者、ことに血液製剤による感染者にとって HCV 感染症は現在でも予後に大きな影響を及ぼす疾患である。現在でも年間数名が HCV 関連疾患で死亡しており、1 日も早い治療が望まれている。

これまで海外からは HIV HCV 重複感染症に関する臨床試験の結果が示され、高い効果とすぐれた安全性が証明されているが、血友病患者の多い我が国でのコホート研究の成績の報告は少なかった。

本研究では Genotype 1 の 33 例、Genotype 2 の 6 例について標準治療を行なったが、評価可能な症例全例で SVR12 が達成でき、副反応も軽度であった。我が国における市販後の報告では、肝硬変の症例や腎障害を有する症例、抗不整脈薬内服中の症例などで重篤な副反応が報告されているが頻度は低く、専門家が十分に注意して行えば安全に行える治療と考えられる。ウイルス排除後も発癌のリスクは残ることがわかっており、今後引き続きこのコホートの経過も慎重に観察する予定である。

血友病患者で現在最も大きな問題は HCV Genotype 3 を合併した症例である。Genotype 3 の症例は高率に脂肪肝を伴い、線維化の進展も速いため肝細胞癌のリスクも高い。ペグインターフェロン・リバビリン併用療法に対する反応も悪いため、インターフェロンフリー治療の役割が他の Genotype 以上に期待される。しかしながら現在のところ健康保険が適用可能な治療はない。1 日も早い治療の導入が待ち望まれる。

E. 結 論

HIV 感染合併の C 型慢性肝疾患 (genotype 1, 2) に対するソホスブビル投与は極めて有効性が高くかつ安全である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

論文発表

- Ikeda H, Watanabe T, Okuse C, Matsumoto N, Ishii T, Yamada N, Shigefuku R, Hattori N, Matsunaga K, Nakano H, Hiraishi T, Kobayashi M, Yasuda K, Yamamoto H, Yasuda H, Kurosaki M, Izumi N, Yotsuyanagi H, Suzuki M, Itoh F. Impact of resistance-associated variant dominance on treatment in patients with HCV genotype 1b receiving daclatasvir/asunaprevir. *J. Med. Virol.* 89, 99-105, 2017.
- 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.* 51, 808-18, 2016.
- Ogishi M, Yotsuyanagi H, Moriya K, Koike K. Delineation of autoantibody repertoire through differential proteogenomics in hepatitis C virus-induced cryoglobulinemia. *Sci Rep.* 2016 Jul 12;6:29532. doi: 10.1038/srep29532.
- Ikeda H, Okuse C, Watanabe T, Matsumoto N, Matsunaga K, Shigefuku R, Hattori N, Hiraishi T, Fukuda Y, Noguchi Y, Ishii T, Shima J, Nakahara K, Yamamoto H, Yasuda H, Yotsuyanagi H, Koike K, Itoh F, Suzuki M. Can the Abbott Real Time hepatitis C virus assay be used to predict therapeutic outcomes in hepatitis C virus-infected patients undergoing triple therapy? *Turk J Gastroenterol.* 27, 165-72, 2016.
- Asahina Y, Izumi N, Hiromitsu K, Kurosaki M, Koike K, Suzuki F, Takikawa H, Tanaka A, Tanaka E, Tanaka Y, Tsubouchi H, Hayashi N, Hiramatsu N, Yotsuyanagi H. JSH Guidelines for the Management of Hepatitis C Virus Infection: A 2016 update for genotype 1 and 2. *Hepatol Res.* 46, 129-65, 2016.

学会発表

- 四柳宏 HIV 診療で重要な合併疾患 - ウイルス肝炎 - 第 30 回日本エイズ学会シンポジウム 2016 年 11 月 鹿児島市
- 四柳宏 HIV/HCV 重複感染への治療 - 最新の知見 - 第 30 回日本エイズ学会 2016 年 11 月 鹿児島市

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

特になし

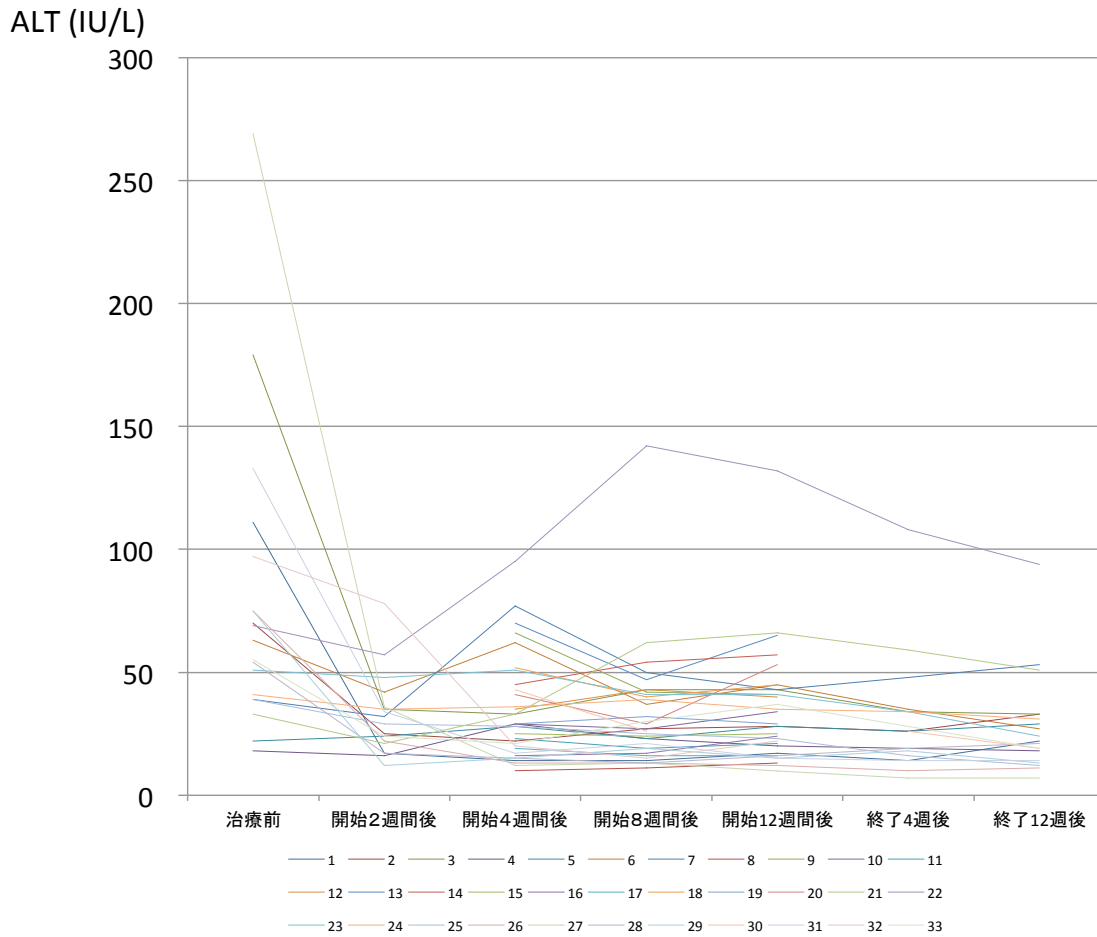


図1 Genotype 1 の症例における ALT の推移

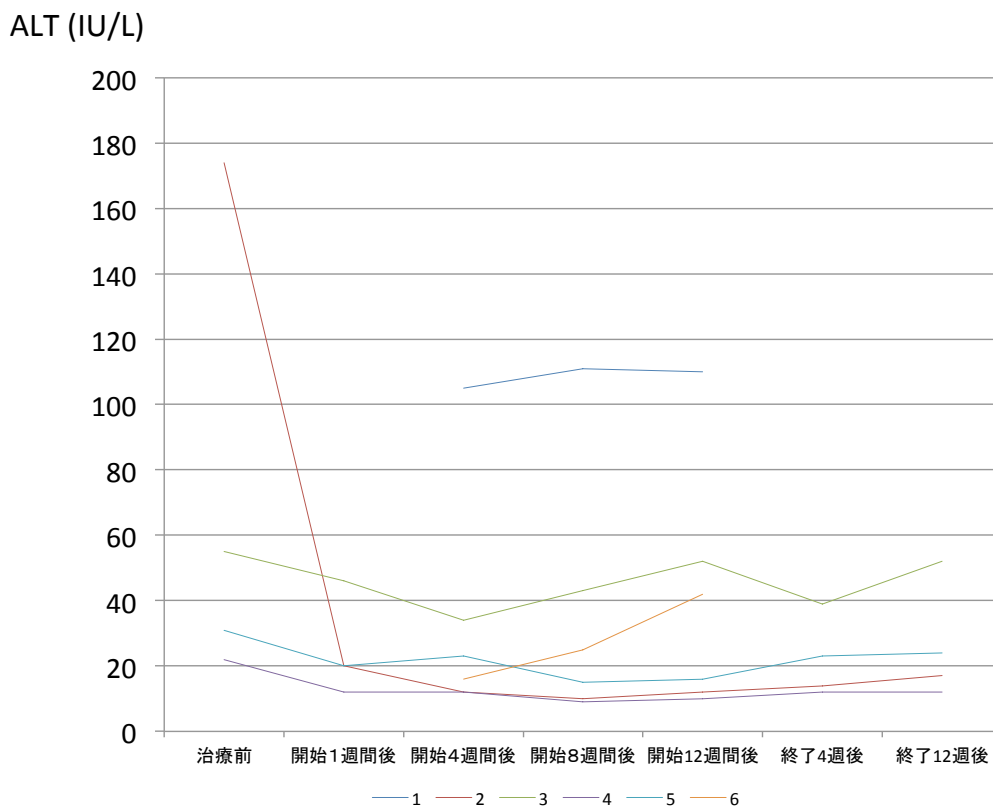


図2 Genotype 2 の症例における ALT の推移

HCV RNA (logIU/L)

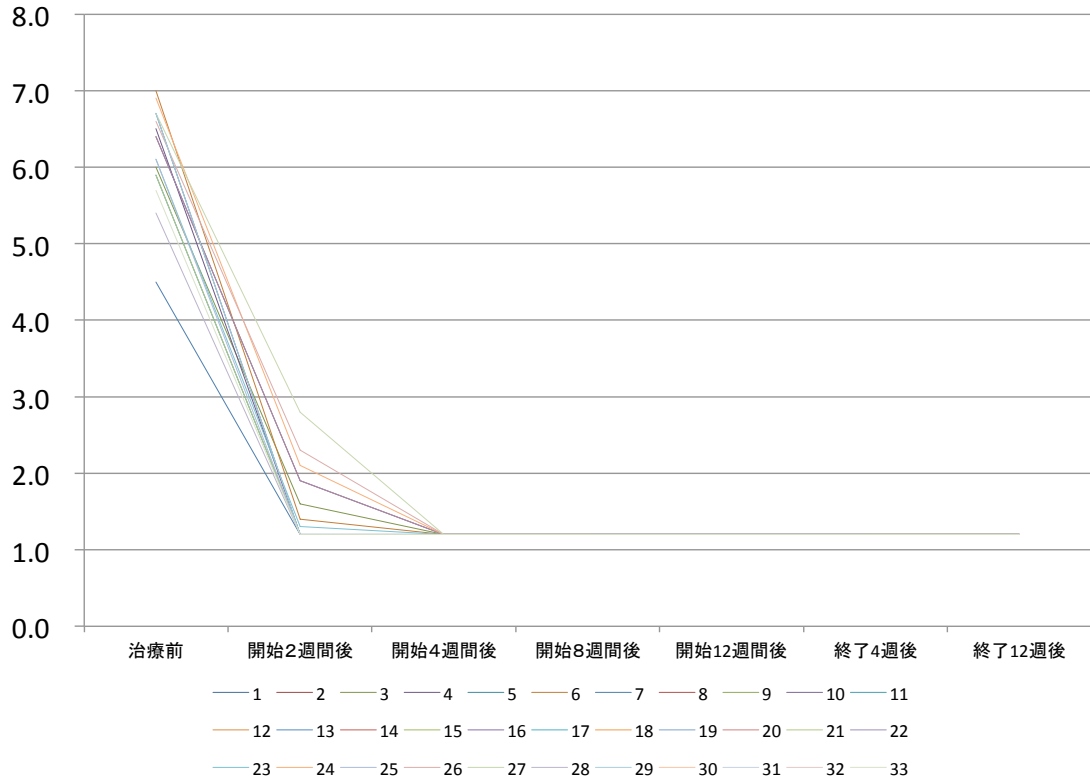


図 3 Genotype 1 の症例における HCV RNA の推移

HCV RNA (logIU/L)

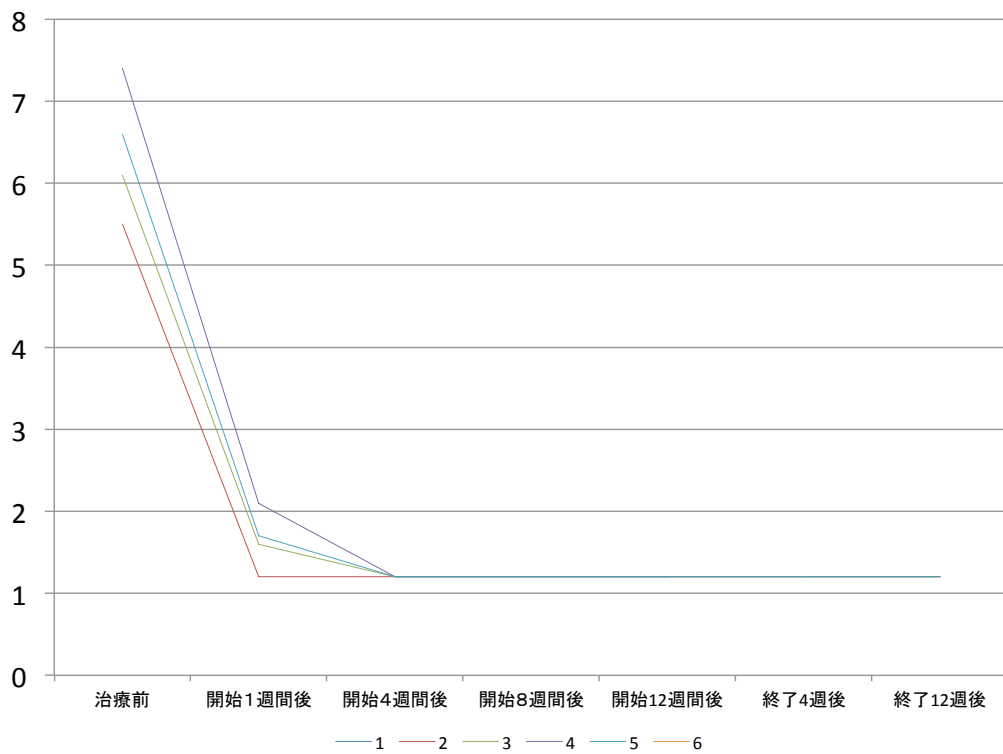


図 4 Genotype 2 の症例における HCV RNA の推移

以上は MacOS Sierra で作成 Word Mac 2011

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

栗栖あけみ 広島大学 大学院医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御学

研究要旨

マルコフモデルを用いて、HIV/HCV 重複感染の肝病態推移に関する理論疫学的研究を行った。7 施設、対象症例 395 例中、解析が可能であった 277 例について解析を行い、実際の診断データを用いて 4 肝病態間の病態推移確率を算出した。

抗ウイルス治療を行った群と行わなかった群を、病態推移確率をもとに、20 歳 AC 起点とした場合の、30 年累積肝硬変罹患率および 30 年累積肝がん罹患率を推定し比較した結果、治療群の累積罹患率が低いことが明らかとなった。また、30 歳 CH を起点とした場合の 20 年累積罹患率は、肝硬変、肝がん共に、同様の結果を示した。

A. 研究目的

HIV/HCV の重複感染者は免疫不全のため容易に HCV 持続感染者となり、短時間で肝病態が進展する可能性があるが、HIV/HCV 重複感染者の肝病態推移については未だに明らかとなっていない。本研究では数理疫学的モデルを用いて HIV/HCV 重複感染者の肝病態推移を予測する。

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、大阪医療センター、北海道大学、長崎大学に受診・入院中の HIV/HCV 重複感染者 395 例の長期にわたる検診データのうち、解析可能な 277 例 (4,459 年病態推移情報) を解析対象とした。機関別対象数を表 1 に示す。

277 例の観察開始時の年齢・病態分布・観察期間を図 1 に示す。観察開始時の平均年齢は 29.2 ± 9.8 歳、平均観察期間は 15.6 ± 6.6 年であった。

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 2)。

肝病態の定義は、肝病態診断を基本とするが、診断情報がない場合には、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。

C. 研究結果

抗ウイルス治療介入別に算出した年病態推移確率を図 3 に示す。

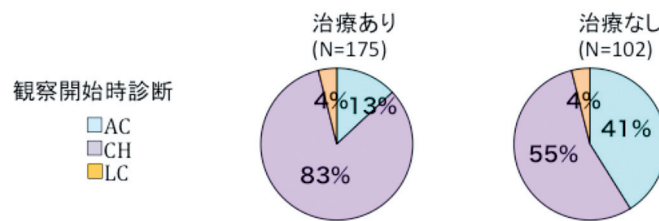
算出した年病態推移確率を基にして、20 歳無症候性キャリアからの 30 年累積肝病態罹患率 (図 4)、30 歳慢性肝炎からの 20 年累積肝病態罹患率 (図 5) を推計した。

20 歳で無症候性キャリアだった患者の 30 年累積肝疾患罹患率は、インターフェロン治療、抗肝炎ウイルス治療効果が無い群では無症候性キャリア 15.7%、慢性肝炎 57.7%、肝硬変 23.3%、肝癌 3.2% であった。治療効果があった (SVR) 群ではそれぞれ 55.3%、32.6%、10.3%、1.8% であった。SVR を

表 1 機関別対象数

機関名	症例数	解析対象
ACC	174	121
名古屋大学	24	24
広島大学	20	14
東京医大	67	62
大阪医療センター	23	22
北海道大学	41	34
長崎大学	47	0
合計	395	277

	例数	観察開始時平均年齢 (min-max)	平均観察期間(年) (min-max)	治療開始までの平均期間(年) (min-max)
全体	277	29.2±9.8 (4-63)	15.6±6.6 (1.1-30.5)	
治療あり	175	29.0±9.1 (4-58)	16.3±6.9 (1.3-30.5)	5.7±6.7 (0.0-25.1)
治療なし	102	29.5±10.9 (5-63)	14.4±5.9 (1.1-30.5)	



- 治療あり = 【抗ウイルス治療】
 IFN, PegIFN, IFN/RBV, SMV, SOF/RBV, LDP/SFV, PEG, PEG/RBV, DAA, DAA/PEG/RBV

図 1 277 例の観察開始時の年齢・病態分布・観察期間

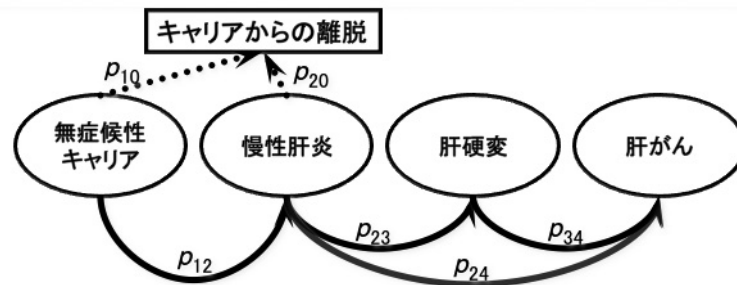


図 2 Markov モデルで設定した 5 つの病態

Initial disease states	治療介入あり (N=175, 1,933unit)				治療介入なし (N=102, 2,487unit)			
	AsC	CH	LC	HCC	AsC	CH	LC	HCC
Starting age: 20-29 years								
AsC	81.58	18.42	0.00	0.00	89.96	10.04	0.00	0.00
CH	5.39	92.65	1.96	0.00	3.63	95.24	1.13	0.00
LC	25.00	25.00	50.00	0.00	0.00	0.00	83.33	0.00
HCC	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00
Starting age: 30-39 years								
AsC	83.66	15.69	0.65	0.00	85.26	14.34	0.40	0.00
CH	6.68	89.05	4.27	0.00	6.59	91.33	2.08	0.00
LC	3.61	14.46	81.93	0.00	2.44	7.32	90.24	0.00
HCC	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00
Starting age: 40-49 years								
AsC	87.97	10.76	1.27	0.00	87.74	10.97	1.29	0.00
CH	7.25	88.00	4.50	0.25	5.78	90.14	2.72	1.36
LC	6.93	6.93	85.15	0.99	3.64	7.27	87.27	1.82
HCC	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00
Starting age: 50-59 years								
AsC	84.16	7.92	5.94	1.98	86.11	6.94	5.56	1.39
CH	13.83	74.47	6.38	5.32	10.80	79.28	9.01	0.90
LC	9.76	12.20	75.61	2.44	4.55	13.64	79.55	2.27
HCC	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00

図 3 治療介入別年病態推移確率

エンドポイントとした場合では無症候性キャリア 2.0%、慢性肝炎 5.4%、肝硬変 2.3%、肝癌 0.4%、SVR89.9%であった。

30歳で慢性肝炎だった患者の20年累積肝疾患罹患率は、インターフェロン治療、抗肝炎ウイルス治療効果が無い群では無症候性キャリア 28.3%、慢

性肝炎 48.6%、肝硬変 13.3%、肝癌 9.7%であった。治療効果があった (SVR) 群ではそれぞれ 54.9%、32.8%、10.5%、1.9%であった。SVR をエンドポイントとした場合では無症候性キャリア 5.2%、慢性肝炎 14.6%、肝硬変 6.3%、肝癌 1.1%、SVR72.7%であった。

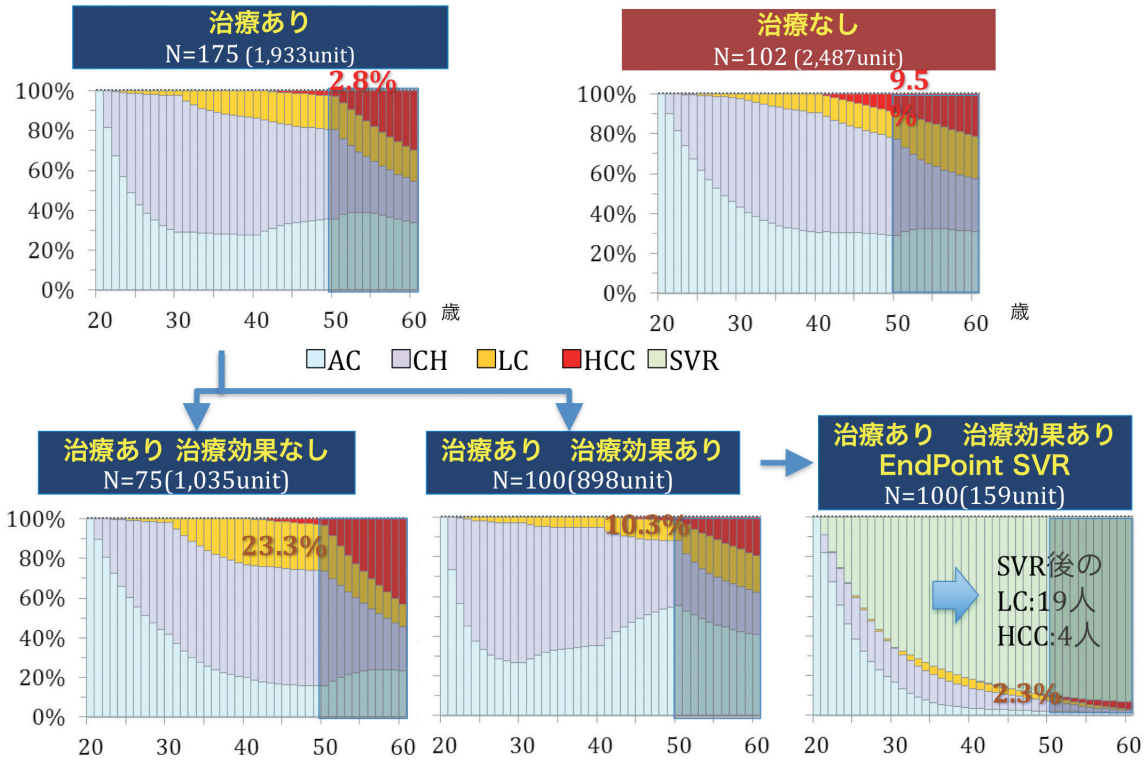


図4 20歳無症候性キャリアからの30年累積肝病態罹患率

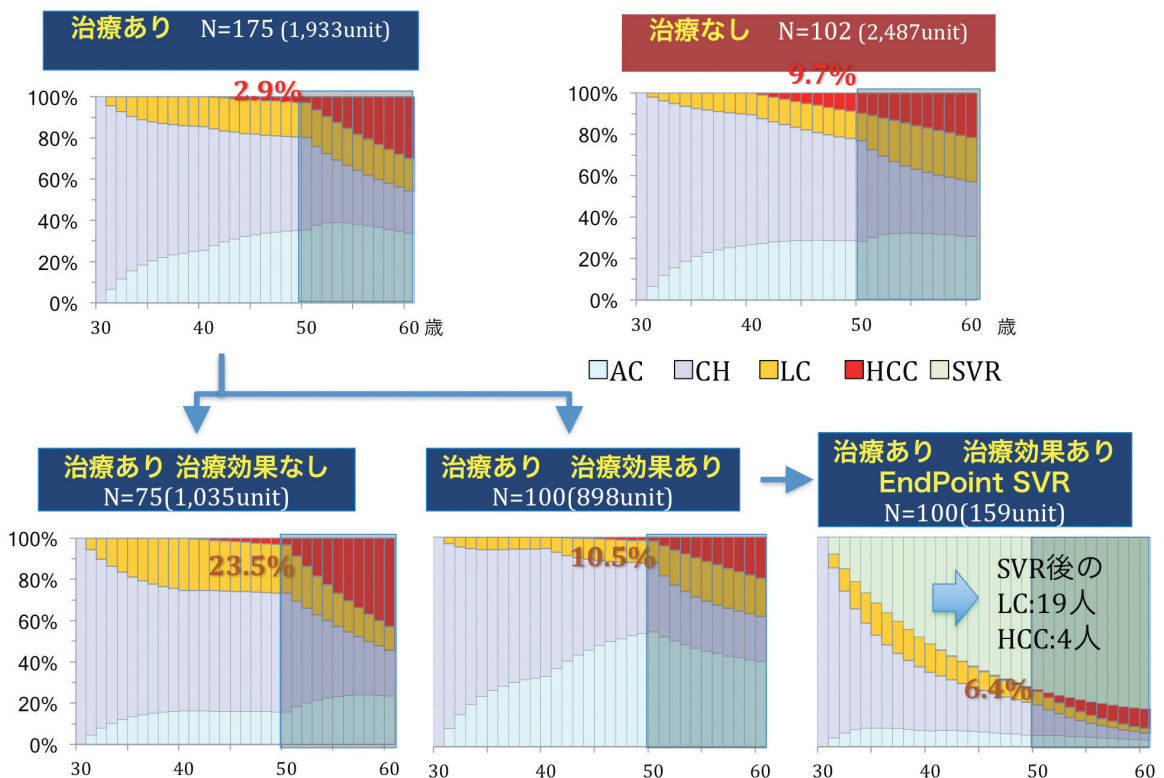


図5 30歳慢性肝炎からの30年累積肝病態罹患率

また、SVR後の肝硬変、肝癌はそれぞれ19例、4例であった。

D. 考 察

抗ウイルス治療を行った群と行わなかった群を、病態推移確率をもとに、20歳AC起点とした場合の、30年累積肝硬変罹患率および30年累積肝がん罹患率を推定し比較した結果、治療群の累積罹患率が低いことが明らかとなった。

E. 健康危険情報

該当なし

F. 研究発表

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

該当無し

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病院 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病院 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、本年は昨年に引き続き第四回にあたる運動器検診会を実施し、さらに仙台医療センターでの運動器検診会実施、名古屋医療センターでのプレ運動器検診会の実施という均霑化活動を行った。そして、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については、まだ全症例が経過を修了していないが、中間報告とする。

A. 研究目的

初年度に我々は、包括外来関節診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。

そして一昨年、①装具を中心とした参加型医療の継続、②運動器検診会の第三回目の開催、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。

均霑化活動の一環として、東北地区で第一回の運動器検診会を開催する支援を行った。また、年度内に、名古屋医療センターで、来年度の運動器検診会実施を前提とした、患者会での講演会を計画している。

四回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。

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実施し中間報告にいたった。

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、仙台医療センター主催による患者会として実施した。

②運動器検診会は当院 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ている。運動器検診会当日、参加者に書面による説明と同意の手続きを行っている。

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は、当院の倫理委員会の承認を得ている。

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) 均霑化活動

東北地区における運動器検診会を、仙台医療センターが主催で、2016 年 9 月 3 日（土）に実施した。参加者数は 6 名で、内容は、10 時開始、院長挨拶、伊藤医長によるレクチャー「止血のトレンドと問題点」、運動器検診会、食事、懇談会という内容であり、好評であった。

研究班としては、当センターでの検診会の経験をパッケージ化して提供することにより、運営の準備支援を行った。すなわち、事前に説明会を現地で実施し、運動器検診会の概要を説明し、評価用紙を提供し、当日レイアウトや必要人員、運営スケジュールの提供を行った。当日は当センターから職員がお手伝いに伺った。東京都と東北地区では患者数の違いがあるので、患者 10 名程度の集まりを想定したレイアウトや必要人員を提供したこと、また当日出勤する仙台医療センターの職員費用が厚生科研医療体制班研究費から支出されることなどで、運営にあたる心理的閾値が低下し、実際に運営した際の患者からの感謝の言葉により、運営の意義の実感が得られた。

名古屋医療センターで、患者会における運動器関連の研修会を年度内に実施予定である。これについても、研究班から説明会を行い、東北地区運動器検診会を例とした運営方法のプレゼンテーション、パッケージ提供を行った。当研究班での経験より、初年度はすぐに運動器検診会を実施せず、勉強会を開催することが、次年度のスムーズな運営につながるということがわかっているので、初年度は研修会を予定している。

このような均霑化の実施については、図 1 にまとめた。

年度	NCGM	仙台医療センター	名古屋医療センター
2011年	包括外来開始		
2012年	患者会講演会		
2013年	第1回運動器検診会		
2014年	第2回運動器検診会		
2015年	第3回運動器検診会	患者会講演会	
2016年	第4回運動器検診会	第1回運動器検診会	患者会講演会

開催を容易にする技術移転

運営パッケージ提供
当日実施お手伝い
東京の検診会見学

図 1. 均霑化活動

(2) 運動器検診会

2-1 開催概要・参加者

第四回運動器検診会は2016年11月5日に当院リハビリテーション室にて実施した。内容は、ACC センター長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・懇親会であった。参加者の出席履歴を図2に示す。参加者数は年々増加しており本年は34名であった。初めて参加する患者が14名あった。

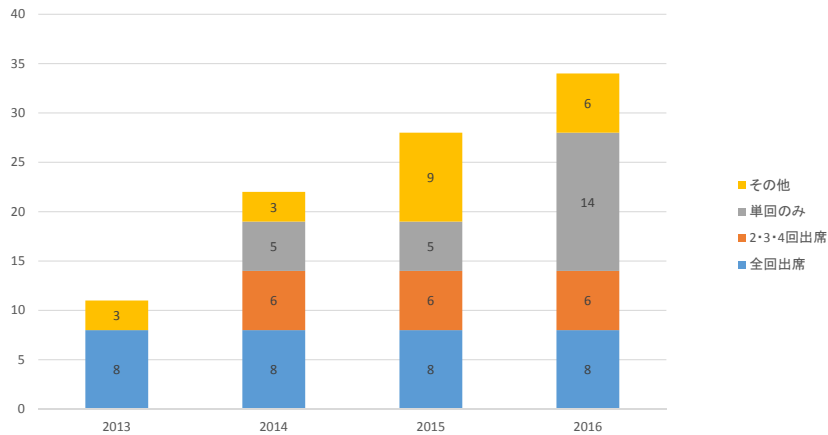


図2. 東京運動器検診会参加者推移と内訳

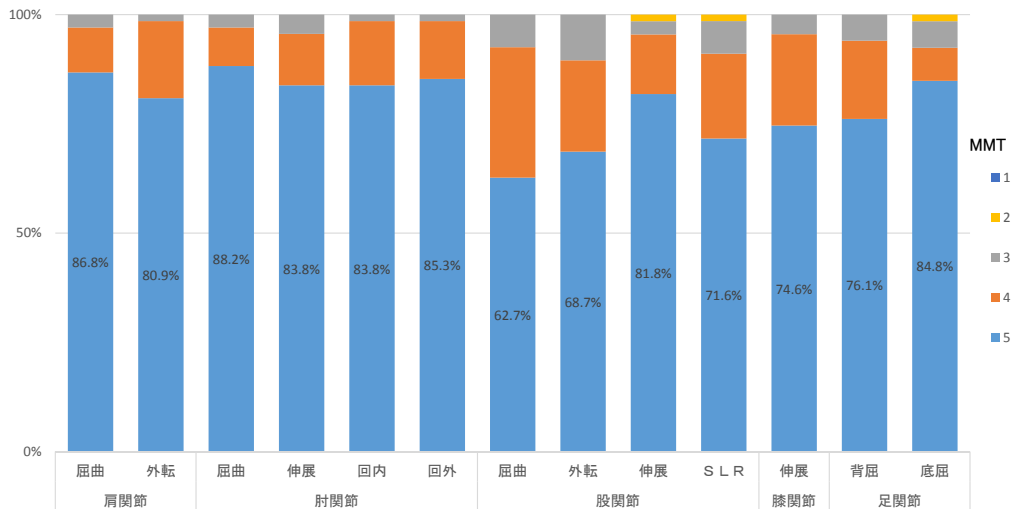


図3. 第四回運動器検診会結果 (各関節筋力)

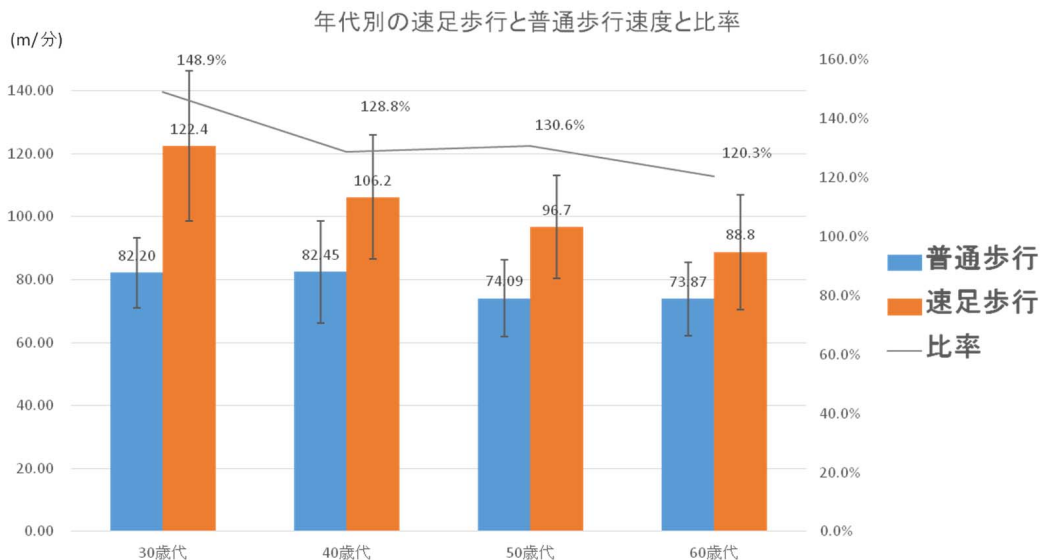


図4. 第四回運動器検診会結果 (歩行速度)

2-2 運動機能の横断的検討

①筋力低下の頻度：主要各関節の筋力を、MMT 5段階で評価し、参加者中の筋力低下の程度・分布を求めた。結果を図3に示す。股関節屈曲および股関節外転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。

②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していた（図4参照）。昨年と比較すると歩行速度は速かった。これは、歩行速度の速い新規参加者が存在したことで、経年参加者の歩行速度の改善によるものである。例を60代にとると、昨年参加者5名中3名が歩行速度の改善、2名が維持を示し、新規参加1名が歩行速度の速い症例であった。

連続参加者での歩行速度の推移を、図5に示す。多くの症例で歩行速度が改善している。これは、運動器検診会の参加自体が、運動機能維持のモチベーションにつながり改善をもたらした可能性を示しているが、運動器検診会の参加者の一部はクロスオーバー研究参加者であり、研究参加による機能改善という要素も推測される。

2-3 ADL 聴取結果

ADL聞き取り調査での昨年との比較を表1に示す。経年的変化にて年齢は1歳高くなっているが、ADL尺度の点数は統計学的に有意差を認めなかった、すなわちADLが維持できていた。また、外出頻度が週1回未満の閉じこもり該当者がいなくなった。

日常生活動作については昨年同様の結果であった。

今回は職業についての質問を追加した。結果を図6に示す。参加者全員が現在またはこれまでに仕事に従事していた経験があったが、41%が退職していた。平均年齢は56歳であるため、仕事をしていても定年前の退職が多いことが明らかとなった。

退職者に主な退職理由を聞いたところ、「自己の健康上の理由」が8名（57%）で最も多かった。

表1. ADL聞き取り調査での昨年との比較

	H27年度	H28年度
平均年齢	52.6才(±8.0)	53.6才(±8.0)
ADL尺度	53.3点(±24.4)	57.0点(±27.5)
閉じこもり該当者	3名	0名

Mann Whitney U-test P=0.05

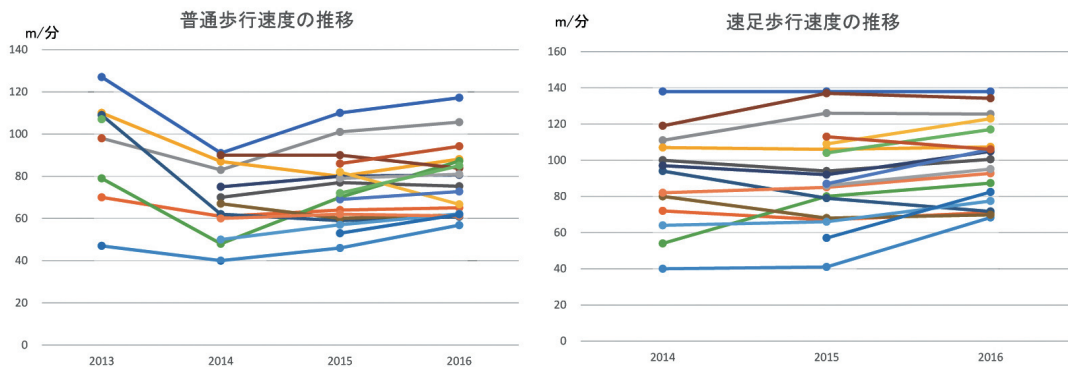


図5. 連続参加者歩行速度の推移

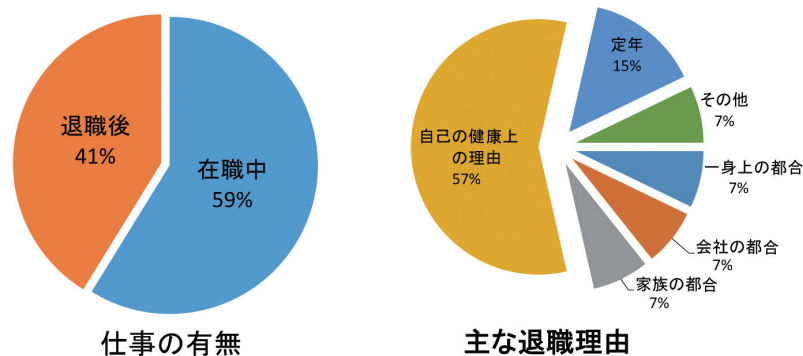


図6. 仕事状況

居住環境についての調査結果を図7に示す。親との同居が多く、その多くで、親に何かあれば本人が主介護者の立場となる（他の同世代・下世代が同居していない）ケースであった。また、階段必要住居が7割近くを占めていた。近い将来、親の介護問題や、親・本人の身体機能障害と住居問題に直面することが推測された。

(3) クロスオーバー介入試験

すでに修了し解析可能な 18 症例の解析結果を示す。

図8・9に、クロスオーバー試験関節可動域の改善率（中間解析）を示した。関節可動域には有意な改善は得られなかった。

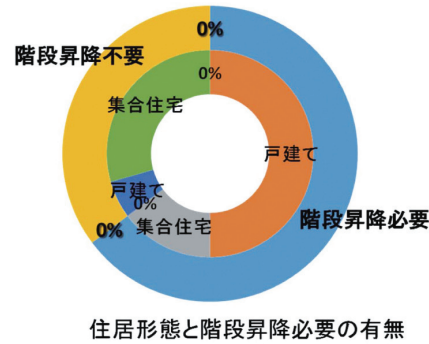
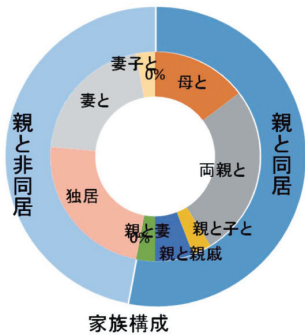


図7. 居住環境

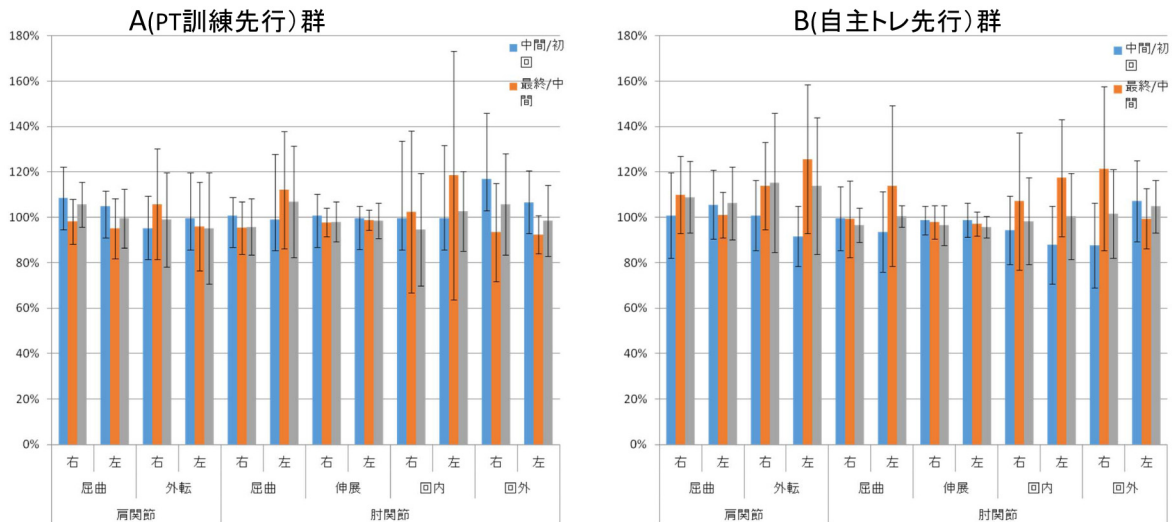


図8. クロスオーバー試験 上肢関節可動域の改善率（中間解析）

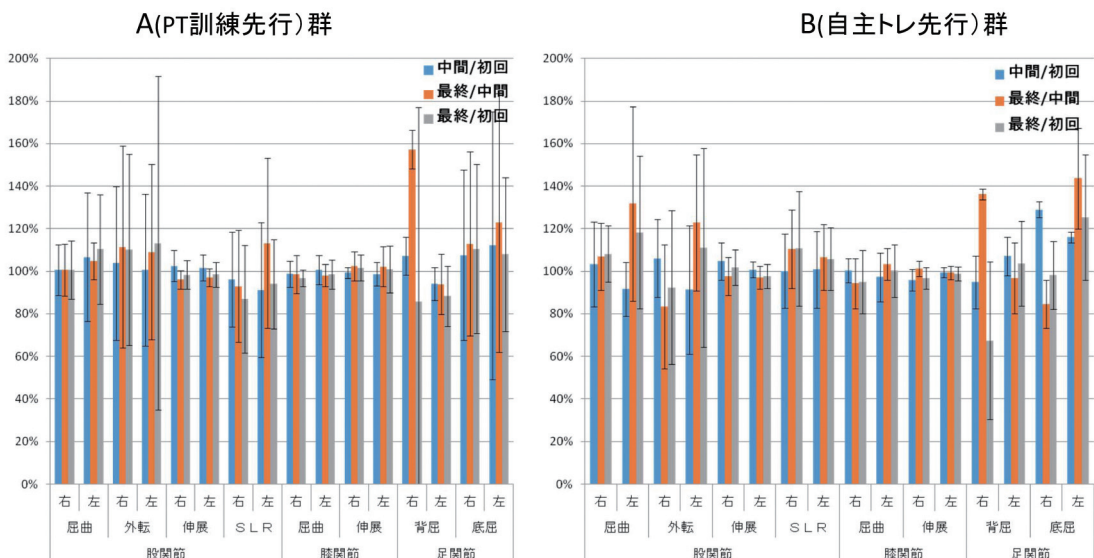


図9. クロスオーバー試験 下肢関節可動域の改善率（中間解析）

図10に、筋力の推移を示す。また、その改善率を図11に示す。理学療法士による低頻度の訓練の存在する期間は、自主トレのみの期間よりも筋力は改善する傾向にあった。また、訓練量とは別の要素として、前半の6ヶ月は後半の6ヶ月よりも改善する傾向にあった。

図12に、歩行速度の変化を示す。この1年間で両群とも歩行速度の改善を得たが、速歩歩行に関しては、理学療法士による低頻度の訓練の存在する期間は、自主トレのみの期間よりも歩行速度は有意に改善した。

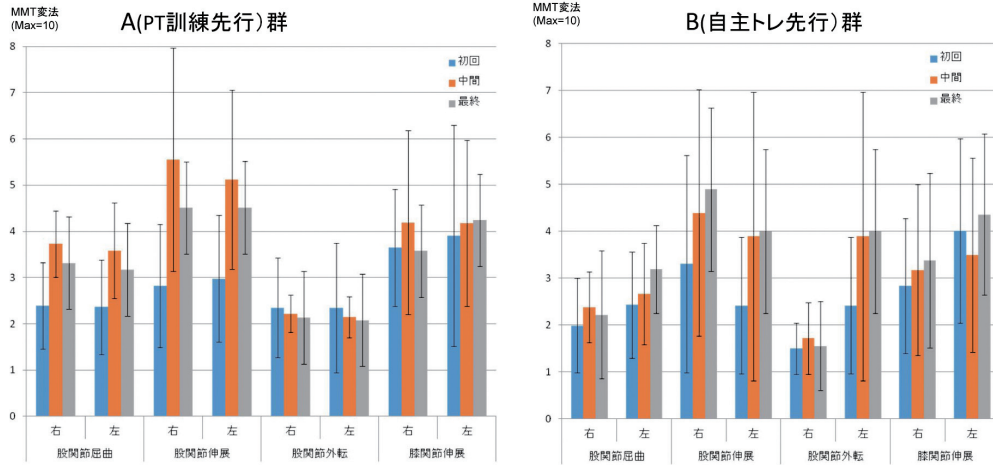


図10. クロスオーバー試験 筋力の推移 (N=18) (中間解析)

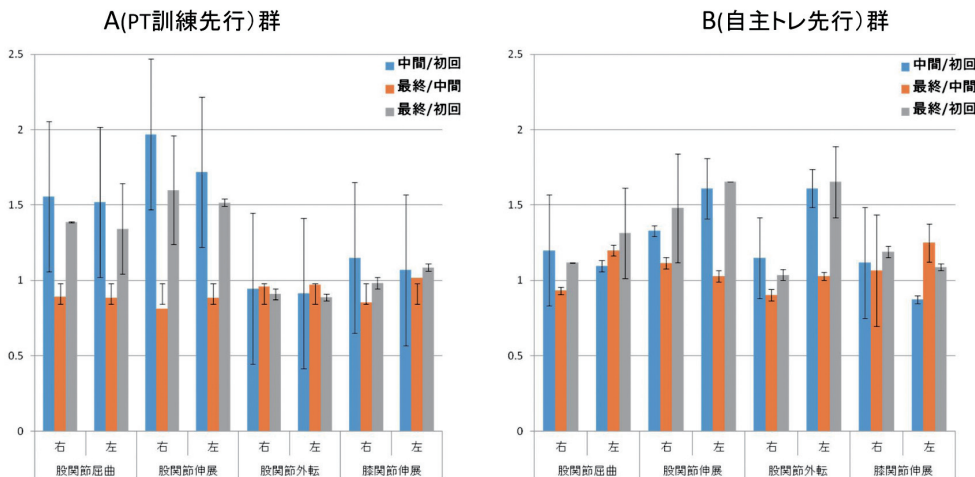


図11. クロスオーバー試験 筋力改善率 (N=18) (中間解析)

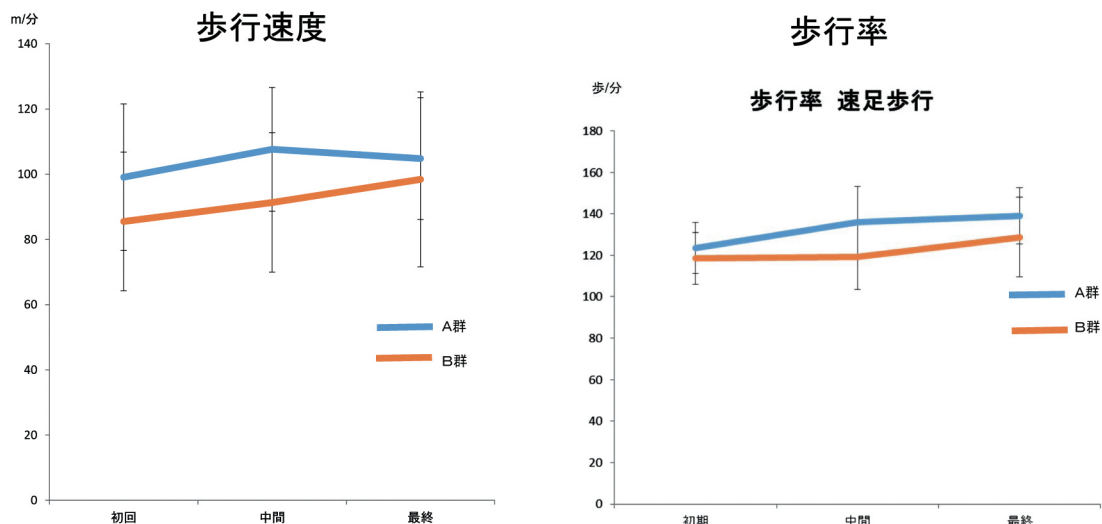


図12. クロスオーバー試験 速歩歩行 (N=18) (中間解析)

D. 考察

①均霑化活動について

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、より患者の主體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。東北でも東京における検診会同様、プレ年度に、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ことで、スムーズな運営が可能であった。

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、その比は、参加者の多い会よりも高いものとなる。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。今回の東北では、東京での第三回までと異なり、同日内に専門職による報告書の記載をすることとし、参加者に好評であったため、第四回東京検診会でも、その方式を取り入れた。また、名古屋では、勉強会をより参加型とするべく計画中である。このような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運動器検診会の結果について

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。

また、日常生活活動尺度の点数の維持、また 60 歳代群で歩行能力の維持改善が得られたことは、運動器検診会自体の効果であることも推察される。

運動器検診会の実施理由としては、表 2 に示す意義が考えられ、かつ貴重な生活情報、運動機能情報が得られる場でもある。引き続き継続と有意義な開催を考えたい。

③クロスオーバー試験中間解析

今回の中間解析より、理学療法の低頻度実施の優位性は、統計学的有意差はそれほど明らかにはなかったが、良い可能性が示唆された。また、たとえ自主トレ群でも、前半の 6 ヶ月の改善が得られていることは、この研究に参加する前の状態が、廃用症候群があるということを示していると考えられる。そして、研究参加というかたちではあったが、この参加者では 1 年間で歩行速度が改善し、多くの症例で筋力が改善した。中高年血友病症例においても適切な介入で、運動機能の維持や改善が得られることが明らかとなったといえる。今後は全症例の修了を待って最終解析を行う。

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り、これを改善する手法として、運動器検診会と、トレーニングが有効であった。運動器検診会を、パッケージ提供することにより全国で均霑化していくことが可能であることが示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

表 2. 診療だけでなく運動器検診会をする理由

1. 「予防」「メンテナンス」というポジティブなイメージがあり、運動器についての前向きな参加を引き出しやすい
2. 患者参加型であり、自己管理を促す内容で、かつ自己効力感に有益である。
3. さまざまな知識が one stop で手に入ると言う魅力があるため参加動機が向上する。
4. 患者会としての集まる意義・楽しさ
5. 当日参加スタッフへの啓発効果が高い

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、藤本雅史、早乙女郁子．中高年血友病患者に対する運動器検診会の実施とその効果．第53回日本リハビリテーション医学会学術集会．京都，6月，2016
- 2 水口寛子，唐木瞳，藤谷順子．血友病患者の日常生活活動の調査報告－運動器検診会に参加した28名の聞き取り調査より．第50回日本作業療法学会．北海道，9月，2016.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

A

HIV 感染血友病等患者の医療福祉とケアに関する研究

研究分担者

大金 美和 国立国際医療研究センター病院 ACC 患者支援調整職

研究協力者

阿部 直美 国立国際医療研究センター病院 ACC 薬害専従コーディネーターナース

谷口 紅 国立国際医療研究センター病院 ACC コーディネーターナース

小山 美紀 国立国際医療研究センター病院 ACC コーディネーターナース

紅粉 真衣 国立国際医療研究センター病院 ACC コーディネーターナース

久地井寿哉 はばたき福祉事業団 研究員

岩野 友里 はばたき福祉事業団 事務局次長

柿沼 章子 はばたき福祉事業団 事務局長

大平 勝美 はばたき福祉事業団 理事長

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 教授

柴山志穂美 埼玉県立大学 保健医療福祉学部看護学科在宅看護学 准教授

島田 恵 首都大学東京 大学院人間健康科学研究科 看護科学域准教授

秋山 正子 白十字訪問看護ステーション総括所長 / 暮らしの保健室所長

今村 知明 奈良県立医科大学 公衆衛生学講座 教授

池田 和子 国立国際医療研究センター病院 ACC 看護支援調整職

潟永 博之 国立国際医療研究センター病院 ACC 救済医療室長 / 治療開発室長

岡 慎一 国立国際医療研究センター病院 ACC センター長

研究要旨

医療スタッフには医療福祉の連携に関する情報を収集・管理し、患者の個別の事情を念頭に、よりよい医療として提供する責務がある。その一助として HIV 感染血友病等患者に携わる地域スタッフの患者受け入れを促進するために長期療養環境の基盤となる受け入れ要件の検討を行った。「HIV 感染血友病患者の日常生活の実態調査」では、ACC 通院患者 40 名を対象に情報収集アセスメントシート / 療養アセスメントシートを活用し救済医療における患者の病状管理と福祉・介護サービスの利用状況等をヒアリングした。近い将来、サポート体制や経済困難が親の扶養状況により脅かされる可能性のあるケースが多く、身体的・精神的・社会的問題をかかえる中で特に就労に関する課題をもつケースが多かった。「患者受け入れ要件調査」では、施設入所中の患者家族に施設利用の満足度と療養に期待することを受診毎にヒアリングし、療養の場として適切な施設選択の可能性を検討した。年齢や障害の程度にあった施設入所が望ましいが、重要なのは、入所後の個別案件に対応しケアや支援の継続的な検討を行うことであった。「社会資源の整理と検討～介護保険と障害福祉サービスの比較～」では、想定ケースについてサービス利用に対するメリットデメリットを抽出した。比較的利用負担が少なく利用メリットの多い障害施設は、介護施設よりも数が少なく入所が厳しい状況にあった。来年度は、実践的な長期療養における取り組みを検討する。

A. はじめに

長期療養に伴う高齢化の日常生活能力低下に対する「医療福祉の連携による支援システムの構築」が急務となっている。長期療養における療養環境の整備として、療養の場の確保が望まれるが、いくつかの選択のうち、特に施設入所が困難な状況が続いている。

これまでの研究から、個別の事情を踏まえた在宅療養支援の実施の重要性を再確認し、看護師による情報収集やアセスメント等のコーディネート機能の強化と、患者自身や家族が安定した療養環境の基盤づくりに役立つツールをそれぞれ作成し、医療福祉の連携による支援システムの構築をすすめてきた。今年度は、1) HIV 感染血友病患者の日常生活の実態調査、2) 患者受け入れ要件調査、3) 社会資源の整理と検討～介護保険と障害福祉サービスの比較～の3つの研究を行った。各研究について、目的・方法・結果考察までを述べ、結論にて総合的に報告し、長期療養環境の基盤となる受け入れに関する実践への示唆を検討する。

B. 研究目的

HIV 感染血友病等患者に携わる地域スタッフの患者受け入れを促進するために長期療養環境の基盤となる受け入れに関する実践への示唆を検討する。

C. 本研究の特色

長期療養支援として医療と福祉の連携を進めるため、本人及び家族と支援者の視点で情報をとり、研究を進めていく患者参加型の研究であることが特徴である。医療・福祉の中にいる患者の療養環境、日常生活上の障害・社会資源の利用状況など、包括的な視点でアセスメントを行い、患者の望ましい環境や状態になるように多職種と連携し、調整する役割を担う HIV/AIDS コーディネーターナース（以下 CN）や HIV 担当看護師のコーディネーション活動に焦点を置いた研究である。

D. 研究

1) HIV 感染血友病患者の日常生活の実態調査

(1) 背景

患者は、感染から 30 年以上が経過し、長期にわたる抗 HIV 薬の副作用や合併症、血友病性関節症など複数の疾患を持ち、日常生活に困難さを増している現状がある。先行研究では、特に 30 代の生活基盤の脆弱性が指摘されており、将来自立困難になる患者が増えることが予見される。

(2) 目的

長期療養における患者の日常生活の実態を明らかにし、問題の抽出と支援を検討する。

(3) 方法

ACC 定期通院中の患者 40 名を対象に、医療と生活の情報収集・アセスメントシートを用い半構造化インタビューを行った。

調査結果のうち特徴のあった以下 2 点に着目し、①②の方法で分析した。

①非就労・就労の問題

調査項目の一つ『現状で困っている事』で最も多く語られた就労と非就労に関する口頭データをまとめ、KJ 法にてサブカテゴリーとカテゴリーに抽象化し分析した。

②予測されるサポート力の減弱化

サポートに関連したデータを年代別にクロス集計し、ケースの背景をあわせ分析した。

(4) 結果と考察

患者背景は [単純集計表 1-11、16、17] のとおりである。

①非就労・就労の問題

『現状で困っていること』の回答で、40 名中 13 名が就労に関する内容をあげた。

[単純集計表 12-15] は、現在の就労状況である。就労者と休職者 26 名のうち、職場へ病名非開示は 15 名、特定の上司にのみ開示は 7 名、上司、同僚を含めすべて開示は 4 名であった。

非就労・就労の問題のカテゴリ分けの結果は [表 1] [表 2]。カテゴリーを【】、サブカテゴリーを〈〉、患者の語りを「」で示し、3 名のケースについて以下にまとめた。

a. 非就労の問題

求職中の 30 代患者 A 氏は、10 代の頃 HIV 感染告知を受けた。当時 HIV は死の病とされ、強い偏見差別があった。ある患者はこの時期を「失われた 10 年」と表現し、A 氏はこの〈将来が見えなかった青年期〉を振り返って語られた。「こんなに生きると思わなかったから何をしたいかわからない」「人生観が決まる時期に結婚も仕事も無理だと思っていた。今になって修正が難しい」という【生きがいの喪失体験】が根底にあり、非就労の問題として抽出された。また、血友病性関節症により〈身体状態に合った求職が困難〉であり、〈職歴・スキル〉の不足から「できないことが多すぎて、どんなことをしたいかわからない。何かしら頑張りたい」という【就労の選択困難】が導き出された。

表 1 非就労の問題 カテゴリズの結果

カテゴリー（上位分類）	サブカテゴリー（下位分類）
就労の選択困難	身体状態に合った求職が困難
	求職へのステップが踏み出せない
	職歴・スキル
生きがいの喪失体験	将来が見えなかった青年期
	目的・目標の模索

表 2 就労の問題 カテゴリズの結果

カテゴリー（上位分類）	サブカテゴリー（下位分類）
病名非開示の負担	病気を悟られないための行動・精神的負担
	病気を知られることへの不安
	現状維持にかかる多大な自助努力
身体症状による就労困難	関節障害・痛みによる仕事の制限
	合併症による仕事の制限
将来の就労継続不安	関節症の進行により働けなくなる恐れ
	合併症の悪化により働けなくなる恐れ

b. 就労の問題

40代 B氏は職場に病名を開示せず一般雇用で働いていた。体調管理には非常に気を遣い「体調を崩したら、休む理由を考えるのが大変」という〈病気を悟られないための行動と精神的負担〉が常にあった。B氏は一見問題なく働いているように見えたが、血友病の出血のリスクと合併症から「病気が大事に至らないようにしながら毎日会社に行くことがプレッシャー。自分の人生いっぱいいっぱい」という〈現状維持にかかる多大な努力〉があり、【病名非開示の負担】が抽出された。

40代 C氏は病名を開示し障害者雇用で勤務。C氏は通勤電車での出血が多く、血友病性関節症もあり「通勤で足首が痛い」という【身体症状による就労困難】があった。原因不明の合併症もあり「この先病状がどうなるか、仕事を続けられるかわかりません」という【将来の就労継続不安】があった。

以上の結果から、問題の背景には、一人ひとりの病状と経験、病気の受けとめ方などが関連していることがわかる。非就労者、就労者ともに、身体的問題として血友病、HIV感染症、合併症という複数の疾患から生じる症状と、薬害 HIV感染から派生した心理・社会的問題が根深く存在している。

30代後半から50代前半の患者において、薬害

HIV感染から治療が奏功するまでの「失われた10年」は、青年期(思春期から19歳)と初期成人期(20歳代)にあたる。[クロス集計表1]自我発達理論を展開したエリクソンは、人間のライフサイクルのうちこの時期が最も重要な発達段階であるとしている。エリクソンの理論によれば、青年期は他者や社会との関わりの中でアイデンティティを確立し、人生について永続的な選択を行う時期であり、この時期の発達課題が達成されないと「自分が誰であるか、何になり得るか、何をすべきかわからない」という状態に陥る危険性を指摘している。前述の〈将来の見えない青年期〉を過ごした患者の問題に、こうした自我の発達が関与していることも一考する余地がある。

極めて個別性が高く、身体・心理・社会面に及ぶこれらの問題には、多職種の専門的介入と患者視点のアプローチが重要といえる。支援者は、生涯を通じた包括的アセスメントを続けながら個別に長期プランを提案し、医療関係者のみならず、地域福祉、行政、ピアサポートを含め様々な支援者と協働していく体制づくりを進めていくことが必要だと考える。

② 予測されるサポート力の減弱化

調査結果から、50代の未婚率と親との同居率が高いことが年代別特徴として挙げられる。[クロス集計表2、3]

内閣府が公表した2010年度『子ども・子育て白書』によると、全国男性の50歳時の未婚率（生涯未婚率）は20.14%であり、患者の50代未婚率80.0%と大きくかけ離れていた。その一因として、50代患者のHIV感染告知年齢と年代別結婚状態の調査結果〔クロス集計表1、4〕に注目すると、前述した「失われた10年」は50代患者の初期成人期にあたり、一般の結婚適齢期（20-34歳）とほぼ重なること、そしてインタビューでの「（HIV感染により）結婚はできないと思っていた」「結婚どころじゃなかった」という複数の患者の語りから、薬害HIV感染が50代患者の未婚率に関連していることが推測される。

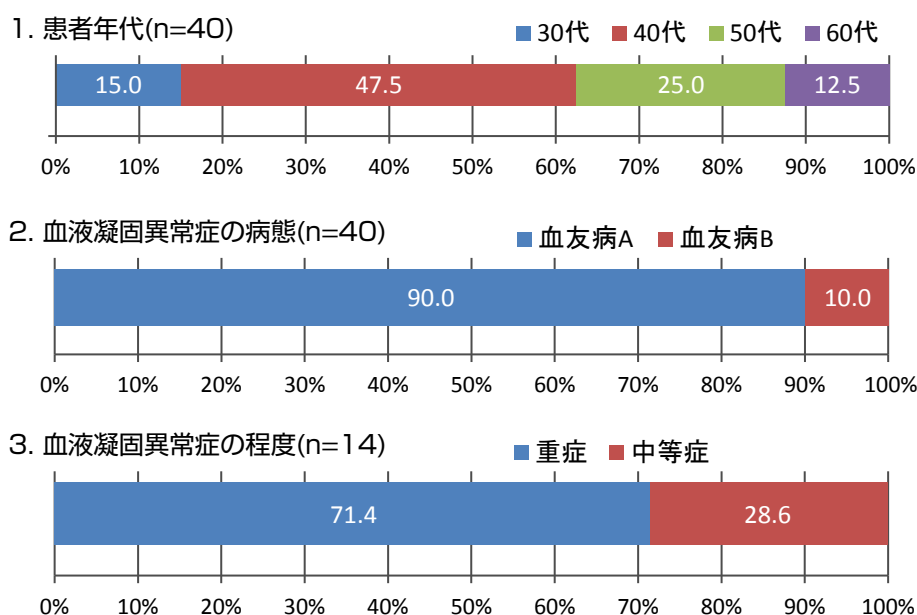
また、50代患者は他の年代に比べ、親との同居率が高かった。これまで患者の第一の理解者、支援者は親であったが〔クロス集計表5〕、親の年齢は70、80代に移り、今後更にサポート力の減弱が予測される。調査項目『現状で困っていること』でも、親の介護の問題が提起されており、新たなサポート形成は急務の課題といえる。近い将来患者が独居となる可能性を考慮し、これまで取り組んできた地域包括ケアシステムの構築を推進するとともに、地域でのコミュニティと暮らしをつくる政策が不可欠と考える。

経済面においては、患者の生活意識（かなり余裕がある・やや余裕がある・ふつう・やや苦しい・か

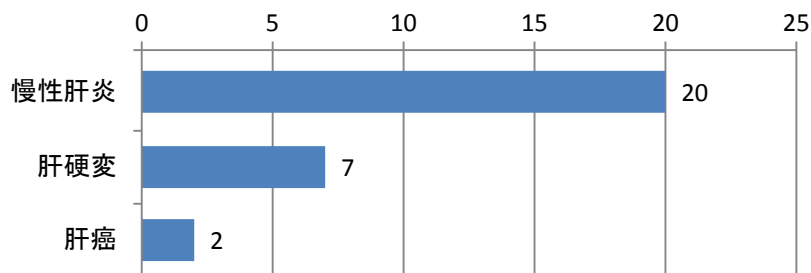
なり苦しい／5段階の主観的評価）として、「ふつう」が42.9%と最も多く、「苦しい（やや苦しい、大変苦しい）」は25.7%であった〔単純集計表11〕。一方、2015年『国民生活基礎調査』では、「ふつう」が35.9%、「苦しい」が60.3%であり、全国調査と比較すると患者の経済的問題は一見猶予ある状況と捉えられる。しかし、今回の調査では年収等具体的な金額は未聴取であり、生活意識の主観性と患者背景を踏まえた場合、この調査結果は経済面を評価する上で必ずしも妥当とはいえない。親と同居している患者の中には、自身で金銭的なやりくりをした経験がないため実際の生活状況を把握していないケースがあった。また、「ふつう」と回答した患者からは「贅沢しなければ何とかやっていける」「自分だけならやっていけるけど、誰かを養うことなど考えられない」といった語りがあった。患者の生活意識の裏に、生活への抑圧感やあきらめといった意識はないか、生活満足度や幸福感はどの程度かなど、患者のQOLを構成する要素に基軸を置いた情報収集と、客観的データを合わせ再考し直す必要がある。

5年後、10年後には、患者の多くは親の介護および看取りに直面する。同時に加齢により患者自身の介護、医療依存度も上昇する。暮らし向きが今後一変する可能性を鑑み、地域での生活を保障する支援と政策が早急に望まれる。

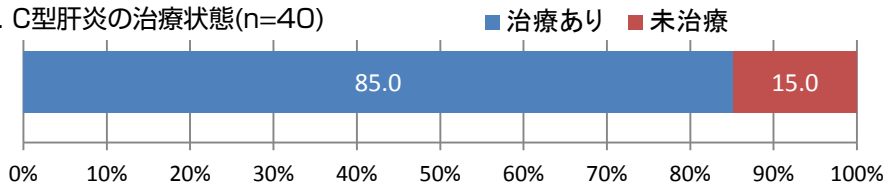
単純集計表



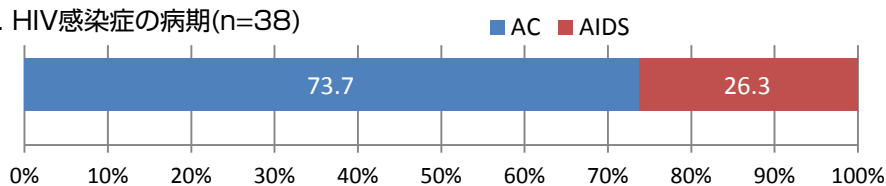
4. C型肝炎の状態 (n=28、複数回答)



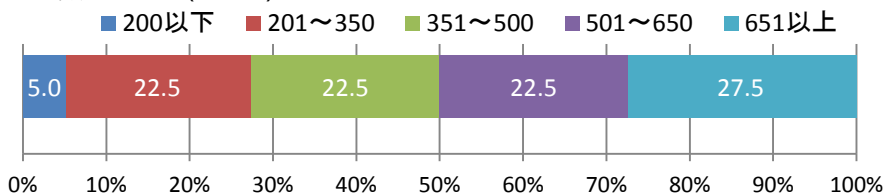
5. C型肝炎の治療状態(n=40)



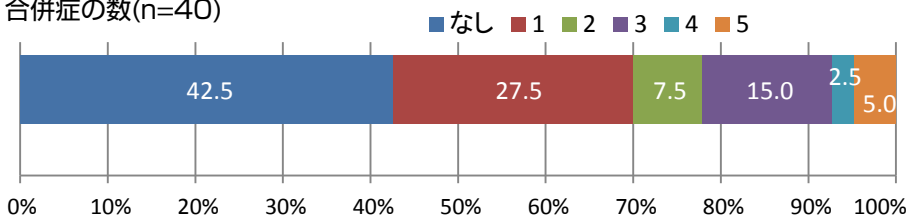
6. HIV感染症の病期(n=38)



7. CD4数カテゴリ(n=40)

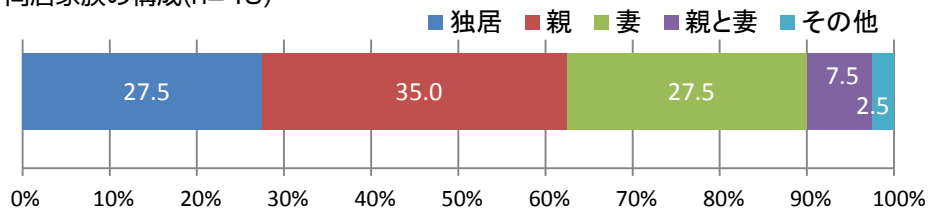


8. 合併症の数(n=40)

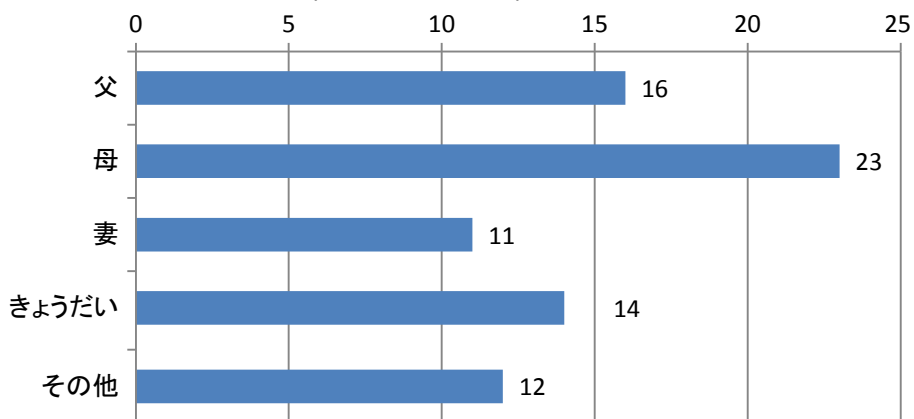


福祉・介護・家族背景

9. 同居家族の構成(n=40)

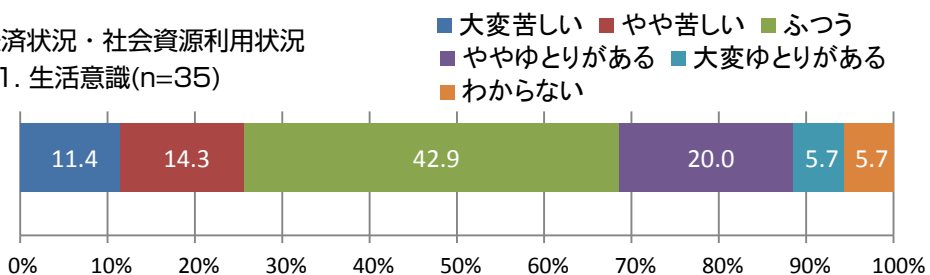


10. 病気を知っている理解者(n=36、複数回答)

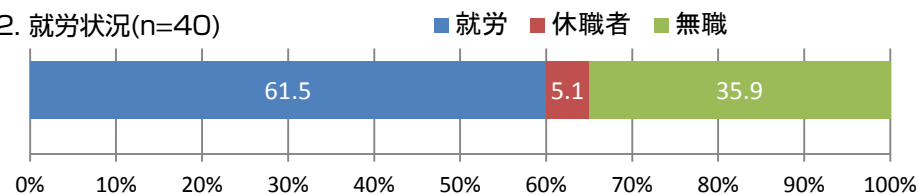


経済状況・社会資源利用状況

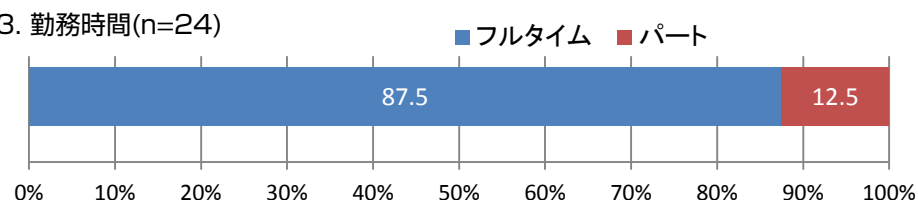
11. 生活意識(n=35)



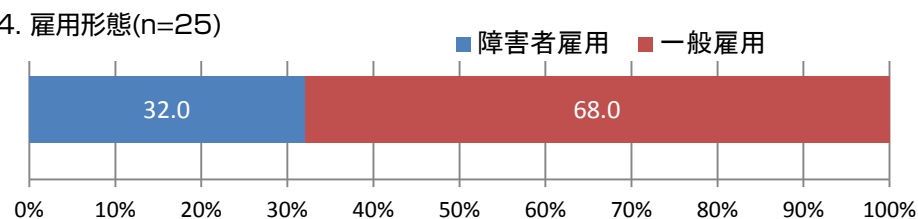
12. 就労状況(n=40)



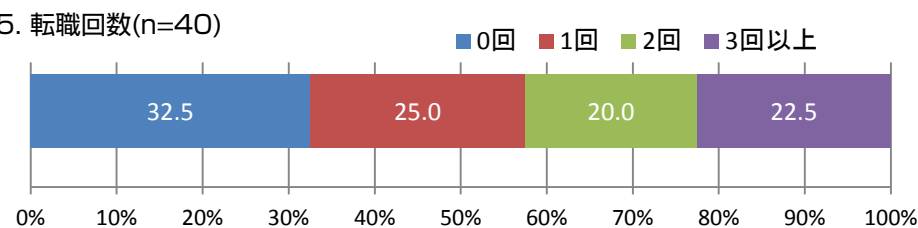
13. 勤務時間(n=24)



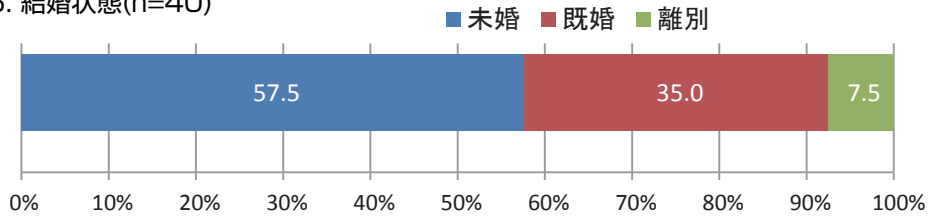
14. 雇用形態(n=25)



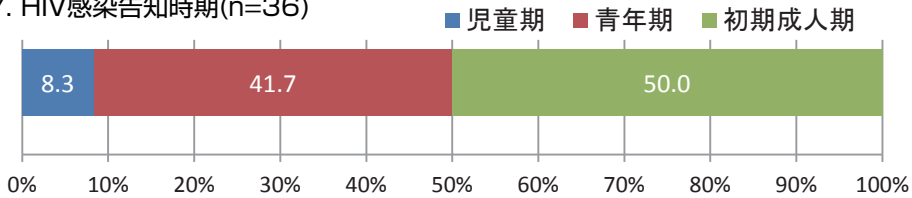
15. 転職回数(n=40)



16. 結婚状態(n=40)

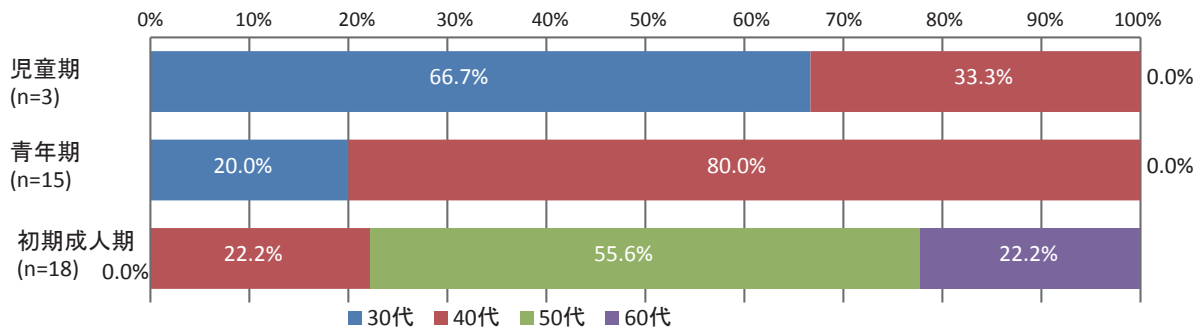


17. HIV感染告知時期(n=36)

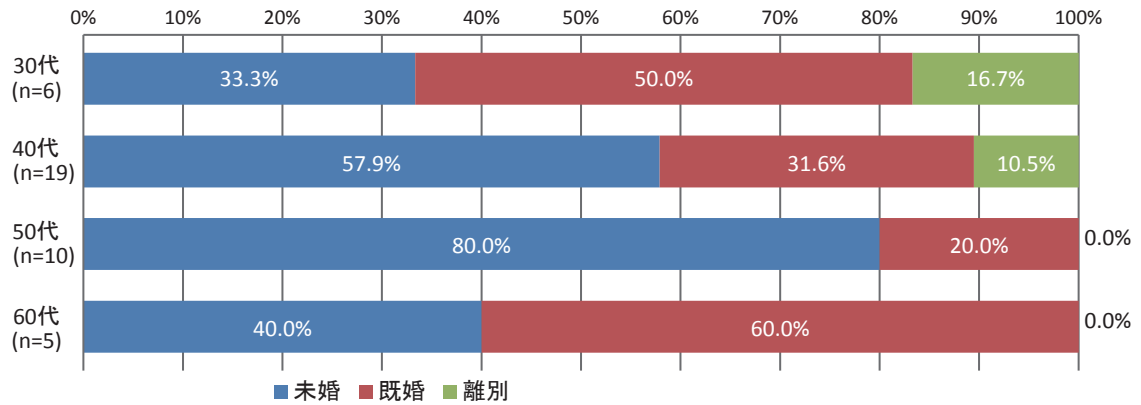


クロス集計表

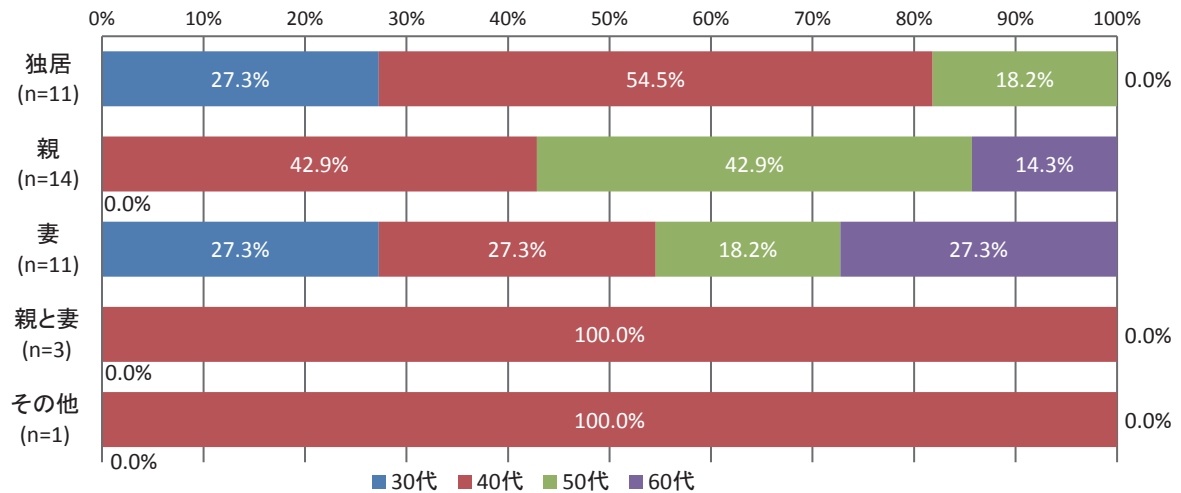
1. HIV感染告知年齢と年代 (n=36)



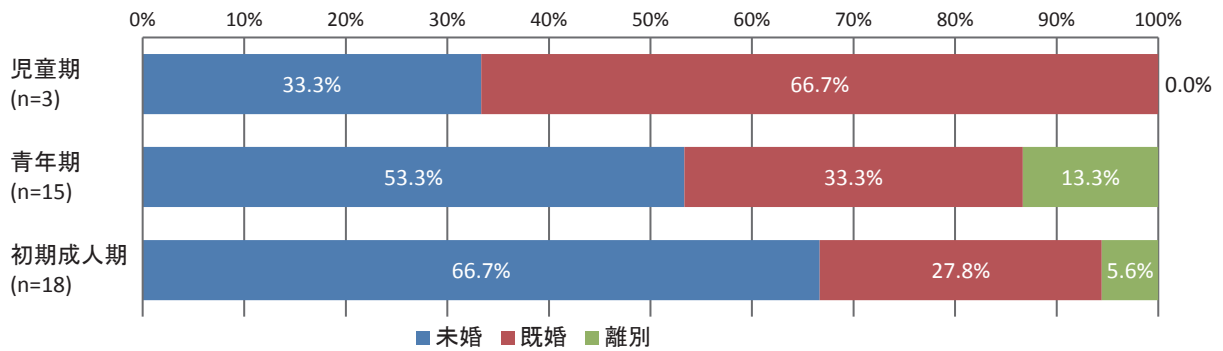
2. 年代と結婚状態 (n=40)



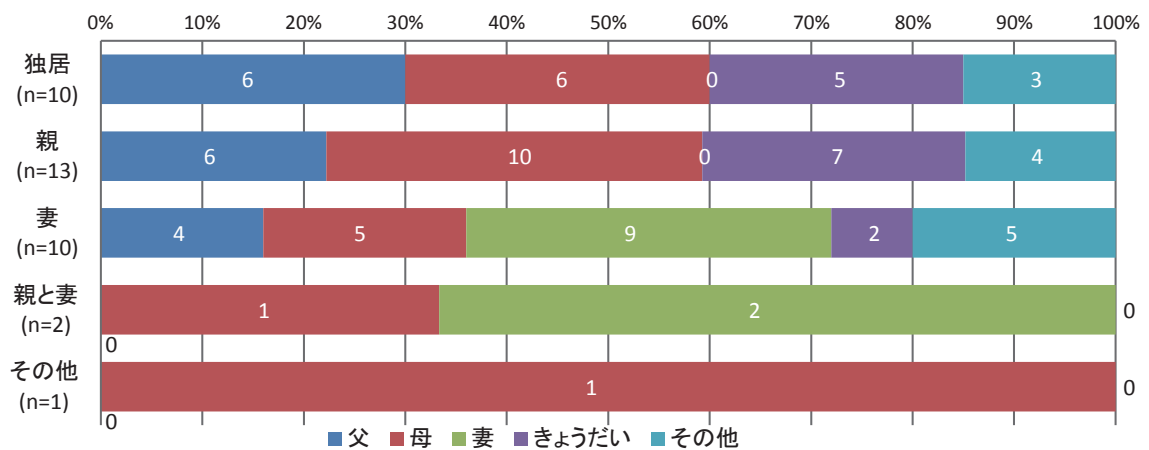
3. 家族構成と年代 (n=40)



4. HIV感染告知年齢と結婚状態 (n=36)



5. 家族構成と病気を知っている理解者 (複数回答) (n=36)



2) 患者受け入れ要件調査（施設入所後の患者・家族へのヒアリング）

(1) 目的

施設入所後の患者とその家族に施設利用の満足度と療養に期待することをヒアリングし、療養の場として適切な施設選択の可能性、支援を提供する施設スタッフに求められる患者受け入れに必要な要素を検討する。

(2) 方法

施設入所後 2 年の患者・家族を対象に、受け入れ施設に対する要望について受診時に 10 - 15 分のヒアリングを行った。ヒアリングにより抽出された要望を医療・福祉・その他の 3 分野に分類し、入所前・

入所後の比較を行った。

(3) 結果

対象は脳出血を発症した薬害 HIV 感染患者で、要介護 5 となり、有料老人ホームに入所し 2 年経過した事例である。施設では、日中車椅子で過ごし、有事の際は医療・日常生活上のケア・レクリエーションなどを隣接のクリニックや施設内のヘルパー・PT・看護師・ケアマネージャーに受けていた。両親・姉妹は週 1 - 2 回面会されていた。患者背景については(表 3)を参照のこと。受け入れ施設に対する要望について先行研究から得られた内容と今回のヒアリングについて抽出された結果の比較を示すこととする(表 4)。

表 3 患者背景

健康状態	血友病 A（重症型）、HIV/HCV 重複感染、AIDS 発症、脳出血
介護度	要介護 5
寝たきり度	ランク B-2 介助により車椅子に移乗する
IADL	不可（調理・洗濯・買い物・ゴミ出し・清掃）
認知	自己判断で車椅子を移動させ、夜間せん妄で無意識に移動していることもある
コミュニケーション能力	言語障害あり、意思表示はうなずきのみ
社会との関わり	日中は車椅子で過ごす 県外在住の両親・姉妹の面会（週 1-2 回） 共通の趣味を持つ友人の面会
排便・排尿	オムツ使用
褥瘡・皮膚の問題	褥瘡なし エアーマット使用
口腔衛生	介護ヘルパーが 3 回/日施行
食事摂取	胃瘻から栄養 家族の面会時等に楽しみとして極少量経口摂取
介護力	施設内に看護師・介護ヘルパーが 24 時間在中
居住環境	脳出血後は、有料老人ホーム（個室）で生活 ケアマネージャー・看護師・ヘルパー・PT が常時対応 入居者の多くは老人で静かな環境
家族構成	高齢の両親は県外在住 姉妹は近隣在住
キーパーソン	姉
医療	施設併設のクリニック：皮膚症状・製剤輸注など 専門病院：1 回/3 ヶ月 診察、血液製剤・抗 HIV 薬を処方 入所施設：5 回/週 PT による起立訓練
社会資源サービスの利用状況	国民健康保険：往診（月 2 回）・訪問看護（夜間対応型含む） 胃瘻交換・歯科・皮膚科 医療券：特定疾病療養・先天性血液凝固因子障害等治療研究事業 →医療の自己負担なし 介護保険 2 号保険者（脳血管障害）：胃瘻の食事・入浴介助・洗面・口腔ケア・衣服着脱 障害福祉：身体障害者手帳（免疫 1 級・肢体不自由 1 級） オムツの支給：自治体の高齢者支援 介護タクシー：自己負担
収支	本人の貯蓄・両親からの仕送り・和解金・PMDA 健康管理支援事業金、障害年金等。収入は約 20 万以上あり。施設費は各種収入の中からまかなっている（食事代含まず）。

表4 受け入れ施設に対する要望（家族より）

分類/時期	入所当初	入所～2年
医療	隣接のクリニックによる緊急時対応に不安があった。専門の医療機関、またはその近隣での生活の場が望ましいと考えを持っていた	HIV 感染症/血友病は定期受診でコントロール、緊急時対応なし。止血や皮膚症状処置は施設内24時間在住の看護師や隣接のクリニックが即対応。他、不安はCNを相談窓口として多職種と連携をより専門医療機関のサポートで解消されている
福祉	施設内の高齢者向けプログラムに対し年齢差から不憫を感じた	団体向けのプログラム以外に個別の事情を考慮した支援の希望がある
	家族が患者の状態を直視することやケア介入に慣れない状況下から施設内介護職の介入自体に満足感を持った	患者の状態を見守ることが可能となり、口腔清掃の不十分さなど、状態の変化等に気づけるようになり、介護職のケア不足や質を不満に思っている
その他	受け入れ施設が見つかり、療養の場が確保できたことに安心した	療養の場のみならず、日々の生活の充実（生きがいや楽しみ）、質の向上（機能回復の支援）の工夫を希望する
	病院・施設スタッフが勉強会や情報交換等、連携を図り入所を準備することで患者への理解力受け入れがスムーズになることへの期待感を持っていた	施設のスタッフが入れ替わり、疾患などの理解や本人の受け入れなど、適切にケア介入が行われているか不安ある
	施設利用の費用は、本人の保証等の収入から支払われているが余裕がない。食事摂取が可能になった場合（摂取困難で食費負担なし）支出が上回る状況であった。	本人の保障等の収入から支払われているが、余裕のない状況は変わらず、障害者施設で費用面の負担軽減が期待されるが、入所困難。

①医療について

入所当初は、緊急時の対応について HIV 感染症・血友病に慣れない隣接するクリニックでの診察に不安を感じており、専門の医療機関、または医療機関の近隣で生活することを望まれていた。入所から2年間、HIV 感染症・血友病は3ヶ月毎の定期受診でコントロールされ、緊急時対応はなく、安定して日常生活を過ごすことができた。一般的な止血や皮膚症状の処置については、24時間在住する看護師や隣接のクリニックで対応し、また家族もクリニックへの相談が日常化されていた。そのほか家族の不安に対する精神的支援は、専門の医療機関のコーディネーターが相談窓口となり、多職種との連携により解消されていた。

②福祉について

施設内のプログラムにスタッフが本人を案内するが、興味がないと車椅子を自分で動かし、部屋に戻っていく。プログラムが高齢者向けで好みに合わないと家族は不憫に感じていた。そのため、家族は個別の趣味・嗜好にあった支援を希望されていた。

入所当時は家族が患者の状態を直視することやケア介入に慣れず、施設内の介護職の介入自体に満足感をもっていた。しかし、時間の経過とともに、患

者の状況を見守ることが可能となり、口腔清掃の不十分さなど、患者の状態の変化等に気づけるようになり、介護職のケア不足や質を不満に思うようになっていた。

③その他

入所当初は、受け入れ施設が見つかり、療養の場の確保に安心していたが、施設で生活を送るにつれ、生きがいや楽しみを持ち、日々の生活を充実させることの重要性に気づけるようになり、パズルなどの機能回復への支援を希望するなど個人への手厚い支援を求めている。

入所準備の際に、病院・施設スタッフが勉強会や情報等、連携を図り準備を進めることに家族は患者の理解や受け入れスムーズになると期待を持っていた。患者・家族の相談窓口になっていた施設のケアマネージャーと看護師とは何でも相談ができる信頼関係が築かれた。しかし、入所から2年が経ち、信頼していたケアマネージャーと看護師の他、大半の施設スタッフが入れ替わり、家族の安心感が揺らいだ。施設スタッフの病気の理解や患者受け入れ状況に不安を持ち、ケア介入への心配が一気に増大した。

(4) 考察

ケースを通し受け入れ施設に必要な要素を検討した。

①医療連携システムの構築

a. 生活圏の医療機関と専門医療機関

先行研究の調査で、施設を選択する要件の優先順位が本人・家族、受け入れ施設と専門医療機関の立場により異なってくるのがわかった。家族としては、本人の状態がコントロール良好で安定していても、突然脳出血を発症した経験があるため、急変する可能性を考え不安が残り、医療・生活のバランスの理解が難しい。施設においても病状については同様の理解であったが、今回生活圏の医療機関と専門医療機関の連携の取れるシステムを構築したことで、施設入所しながらも適切な医療を受けられる環境調整ができ、病状は安定していたことが証明された。

b. 診療ケア・サービスの質の保障

これまで信頼関係が築かれていた施設内相談窓口のケアマネージャーと看護師が交替となり、多くのスタッフがやめるなど家族の不安が増強した。施設内での業務引継はされているが、きちんと対応されているかの判断は施設内スタッフ間での評価は困難と思われる。介護業界は離職率が高く、本人・家族へ安心してサービスが受けられるよう、定期的に勉強会を行い、新しいスタッフに疾患を理解と正しい知識をもち、定期的にケアミーティングを行い、多職種・多施設との連携をとり、サービスの質の保証も重要であると考えた。

②レクリエーションの個別対応について

受け入れ施設が少ない中、入所当初は療養の場の確保や介護者の存在が本人と家族の安心となっていたが、長期療養のゴールは、医療と生活の安定した継続である。施設入居者の平均年齢は 84.8 歳であり、施設は入所者を対象にレクリエーションを楽しみながら機能訓練、体を動かすことでストレス発散や入所者との交流などを目的に企画している。しかし、本人の趣味・嗜好に合わないこともあり、年齢や障害の程度と趣味や嗜好に合わせた個別のレクリエーションの工夫が必要である。一番重要なことは、本人の長期療養における人生設計において、本人の病状や ADL を定期的に評価しつつ、機能回復や楽しみなど状態にあった目標設定を行い、本人・家族、病院、施設の多職種による包括的支援とその評価を繰り返して継続していくことが望ましいと考えられた。

有料老人ホームに入所している中で、医療費は無料だが、施設利用への費用負担は大きい。障害者の入所施設では、施設利用はかなり軽減され、転居も

考慮される。

(5) まとめ

患者の年齢、障害の程度、経済的負担の視点から、施設を選択できることが望ましい。しかし、患者受け入れ要件で一番重要なのは、患者受け入れ後の医療機関と施設の連携調整における包括的医療の支援の実施と評価が柔軟に行えることである。

長期療養における医療と生活の安定をいかに本人・家族が主体的にとらえ、実行していくかを指示することが求められる。

3) 社会資源の整理と検討～介護保険と障害福祉サービスの比較～

(1) 目的

HIV 感染血友病等患者への既存の社会資源利用を想定し、今後予測される問題点・必要な支援を抽出する。

(2) 方法

①〈介護保険と障害福祉サービスの比較〉

HIV 感染血友病等患者の病態・制度上の特徴に照らし合わせ、介護保険及び障害福祉サービスの利便性や実用性について表を作成し比較検討した。

②〈モデルケースに合わせた検討〉

また、実事例を下に HIV 感染血友病等患者のモデルケースを想定。各ケースの経過に合わせ、検討すべき課題や利用可能な社会資源を整理し、予測される問題点や今後需要の見込まれる支援について検討した。

(3) 結果及び考察

①〈介護保険と障害福祉サービスの比較〉

平成 27 年度研究成果「I. 患者の長期療養環境の基盤となる受け入れ要件の検討」、及び本年度① a 患者受け入れ要件調査において、脳出血合併患者の在宅療養及び有料老人ホーム入所事例から、療養の実際や今後の課題について示唆を得た。患者の高齢化や血友病に伴う出血リスクから、介護認定該当者の増加が予想される。

一方、HIV や血友病による関節障害から障害者手帳（免疫、肢体不自由）の取得が可能であり、障害内容に即したサービス利用の利点が考えられる。

そこで、介護保険及び障害福祉サービスについて、表にまとめ比較を行った（表 5、6）。

利用者負担に関し、介護保険サービスに先天性血液凝固因子治療研究事業が一部適応される利点があるが、訪問介護についてはカバーされていない。ヘルパーの利用が多い場合や所得の低い場合、障害福祉サービス利用の方が費用負担が少ないと考えられた。

表5 介護保険と障害福祉サービスの比較①

	介護保険	障害福祉
受給資格	65歳以上、または40～65歳の特定疾病で介護認定を有する者	身体、知的、精神(発達障害含む)、難病等障害のある者
利用のための手続き/窓口	市区町村窓口で要介護認定の申請を行う(要支援1, 2 要介護1～5)	必要なサービスについて 市区町村窓口で障害支援区分(区分1～6)の認定を受ける
関連法規	介護保険法	障害者総合支援法
サービス立案者	ケアマネジャー	特定相談支援事業所(役所指定)の相談支援専門員
利用者負担	原則1割負担 ※一定以上所得者は2割負担 ※先天性血液凝固因子治療研究事業にて訪問看護、訪問リハビリテーション、居宅療養管理指導、介護療養施設サービス、介護予防訪問看護、介護予防訪問リハビリ、介護予防居宅療養管理指導は賚られる。 ※訪問介護は自己負担有り	原則1割負担 ※世帯の課税状況に基づき事前に負担上限月額を決定 ・生活保護受給世帯 0円 ・市町村民税非課税世帯 0円 ・一般1：市町村民税課税世帯(所得割16万円未満) 9300円 ・一般2：上記以外 37,200円 所得が低ければ、介護保険より負担が少ない

表6 介護保険と障害福祉サービスの比較②

	介護保険	障害福祉
サービス内容	<ul style="list-style-type: none"> ・訪問看護 ・訪問介護 ・通所介護(デイサービス) ・通所リハ(デイケア) ・訪問リハ ・短期入所生活介護(ショートステイ) ・短期入所療養介護 ・訪問入浴 ・自宅の改修費の補助 ・福祉用具貸与/特定福祉用具販売 (表7) ・通院介助(場合により院内介助も可) ※介護度による支給限度額越えた分は全額負担	<ul style="list-style-type: none"> ・訪問看護⇒医療保険で可、AIDS発症であれば訪問回数制限なし ・居宅介護 ・自立訓練(生活訓練) ・自立訓練(機能訓練)⇒期間制限あり、リハは最長18ヶ月まで ・短期入所 ・重度障害者等包括支援 ・入浴サービス(訪問/施設) ・自宅の改修費の補助 ・補助装具の支給 (表7) ・居宅介護の一環で通院等介助可能 ・就労移行支援、就労継続支援(A型/B型) ・行動援護(知的または精神) ・同行援護(視力障害) ←障害特有 ※自治体の判断で障害程度に応じ必要なサービスが提供される。

サービス内容については、障害福祉サービスのみで利用可能な就労支援や行動援護・同行援護(HIVや血友病のみでは非適応)を除けば受けられるサービスの多くは共通している。しかし、訪問看護について、介護保険ではなく医療保険を利用した方が、先天性血液凝固因子治療研究事業や更生医療の範囲内で利用でき、更に後天性免疫不全症候群であれば訪問回数の制限がなくなるメリットが挙げられた。

福祉用具/補装具に関し(表7)、介護保険では基本はレンタルとなるため、オーダーメイドで車椅子を利用したい場合は障害福祉サービスの利点が大きかった。

一方、施設入居に関し(表8)、経済面に余裕がある場合は介護保険施設の方が圧倒的に数が多く選択肢が広がる可能性が高かった。ただし、多くの施設(主に有料老人ホーム)で月20万円以上の費用が予測され更には入居金が発生することも多い。これまでの預貯金や健康管理支援事業(AIDS発症)や障害年金受給などの要件が整わない限り、経済面では

障害者支援施設のメリットが大きいと考えられた。ただし、障害者支援施設は数や定員が少なく、今後受け皿拡大への改善が期待される。

② 〈モデルケースに合わせた検討〉

以上の点を踏まえ、HIV感染血友病等患者に特徴的な背景・病態・経過において、どのような社会資源の利用が望ましいか、制度・体制上の課題がないか、実事例を参考に以下の2つのモデルケースを想定して検討を行った。

Case1 脳出血により要介護となったケース(図1)

まず、独居で就労し自立生活を行っていた患者が、脳出血により自立での生活が困難となるケースを想定した。

血友病に伴う脳出血が原因で急激に状態が変わり、支援が必要となる。そのため、下記の問題点が予想された。

- ・急激な状態変化の中での家族の受け止め、また、家族がどこまでサポートできるか精神的に負担

表 7 福祉用具／補装具の比較

介護保険	障害福祉
<ul style="list-style-type: none"> 福祉用具貸与(原則1割負担) ※車椅子レンタルは要介護3以上 <p>手動の場合購入の方が割安</p> <ul style="list-style-type: none"> 特定福祉用具購入費補助(原則1割負担) <ul style="list-style-type: none"> -腰掛便座 -入浴補助用具 -簡易浴槽 -移動用リフトのつり具の部分 -自動排せつ処理装置の交換可能部品 	<ul style="list-style-type: none"> 補装具費支給 (原則1割負担、負担上限額設定あり) <p>オーダーメイドの車椅子(電動含む)や歩行器を比較的安価で購入できる</p> <ul style="list-style-type: none"> 補装具によっては、患者状態にあったものを医療保険でも作成可能(1度のみ) <p>関節障害によるサポーターや靴型装具は障害or医療保険で</p>

表 8 入所施設の比較

	介護保険	障害福祉
施設種類	<ul style="list-style-type: none"> 特別養護老人ホーム(特養) 介護老人保健施設(老健) 療養型病床 軽費老人ホーム(ケアハウス) 有料老人ホーム(介護型、住宅型、) サービス付き高齢者向け賃貸住宅(サ高住) <p>施設数/定員: 特養 957 158,025名 軽費老人ホーム2,264 93,712名 有料老人ホーム10,718 424,828名 サ高住4,459 140,473名</p>	<ul style="list-style-type: none"> 共同生活援助(グループホーム) 施設入所支援 <ul style="list-style-type: none"> -障害支援区分4以上で生活介護受給 or -自立支援、就労支援を受けながらの入所 具体的には更生施設など (肢体不自由/内部障害) <p>施設数/定員: 障害者支援施設等 5,874 195,298名^{※1} 都内入所施設は87施設あるが、 肢体不自由者向けは18施設、内部障害は1施設のみ^{※2}</p> <p>介護保険施設の方が選択肢が多い</p>
費用	<p>施設により異なる</p> <ul style="list-style-type: none"> 特養や老健は比較的安価 サ高住や有料老人ホームは入居金が必要であり利用料も高額 	<p>20歳以上の入所者の場合</p> <ul style="list-style-type: none"> 入所施設の食費/光熱水費の実費負担は58,000円が負担上限 少なくとも手元に25,000円(条件により~30,000円)残るように補給付あり 不足時は医療費・食費減免 グループホーム入所の場合、1万円の家賃補助

参考 ※1 社会福祉施設等調査の概況. 平成27年度版 厚生労働省
※2 東京都福祉保健局ホームページ 障害者サービス情報

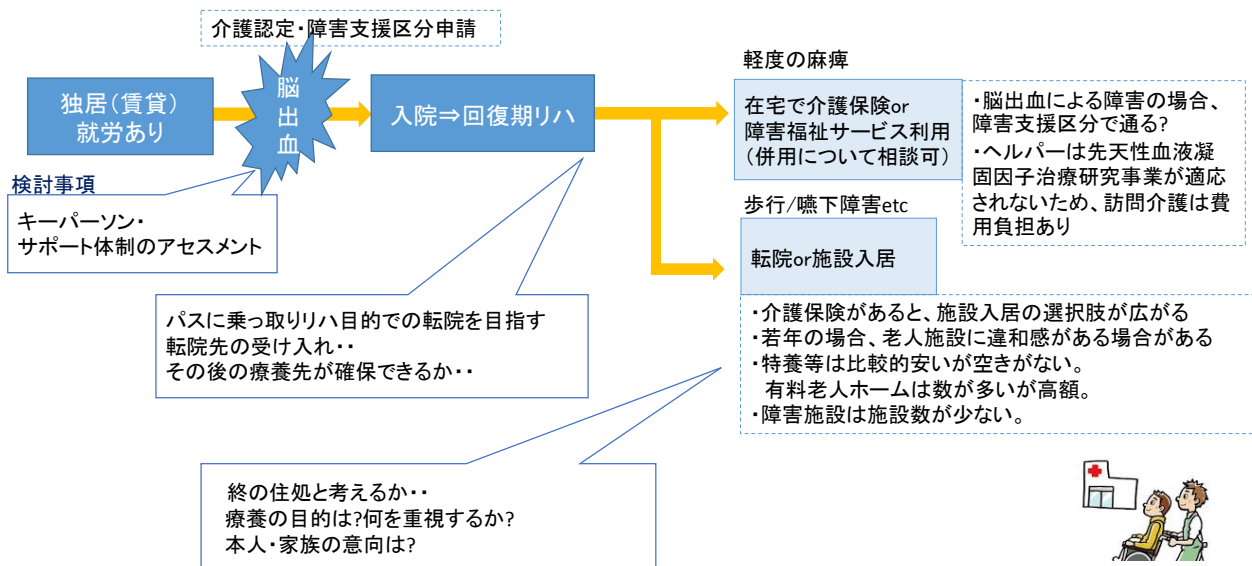


図 1 Case1 : 脳出血により要介護となったケース

の大きい状態の中でアセスメント、介入する必要性がある

- ・ ご本人が自立していたため、これまでの生活状況や交友関係、社会資源の利用状況について周囲が把握していない可能性がある

一方、脳血管障害であれば脳血管疾患の地域連携パスにのりやすいが、HIV/AIDS・血友病・肝炎の専門医療について、回復期リハ病床での受け入れが課題となり得る。九津美らは、【転院先が見つからない】【専門医のいる入院先が欲しい】といった家族の思いを明らかにしている。

また、その後の長期の受け入れ先探しについても専門医療機関のサポートが絶対条件となるが、介護保険を取得することで選択肢が広がる可能性が高い。HIV 感染血友病等患者受け入れ経験のある施設（有料老人ホーム）が、他薬害患者を受け入れる例も出てきており、少しずつではあるが長期療養の場の受け皿が整備されてきている。

しかし、① a 患者受け入れ要件の結果にあるように、若い患者である程老人施設のレクリエーションや生活環境に違和感を感じる場合がある。終の住処として考えるのか、生活の目標をどこにおきどのような支援を望むかを検討し、施設の変更/在宅への以降も視野にいれ、患者・家族の意向を汲み療養先の検討を常に頭に入れ対応することが重要である。

Case2 関節拘縮が進み日常生活に支援が必要となったケース（図2）

次に、高齢の母親と同居しており、ご本人も徐々に状態が変化し、家族全体を考慮したケアプランが必要なケースを想定した。

この例では、ご本人へのサポート（就労を含めた社会参加から、状態に合わせたサービス導入まで）と、母を含めた家族へのサポートが必要となるため、下記が課題として考えられた。

- ・ 家族（特に母である場合が多い）の変化を継続的に把握し、母の要介護化や逝去など変化に合わせて、住まいやケアプランを考える必要がある。
- ・ 誰が継続して本人・家族の状況を把握しアセスメント、プランをたてていくのか。

アセスメント窓口について、生涯に渡る専門医療のフォローを考えると、拠点病院の役割は大きい。また、地域包括ケアシステムの観点から、行政や介護との連携が重要となってくる。

また、先述の九津美らの調査において、家族（介護者）へのアセスメントの重要性が示唆されている。家族を単位として考えた場合、母・本人とも介護保険を利用する場合は同一のケアマネージャーが家族・地域の窓口となり得る。しかし、本人が障害福祉サービスのみを利用する場合、役所（相談支援専門員）と介護、医療の中で情報共有のシステム（連絡体制や定期的なケア会議の開催など？）を構築する必要がある。

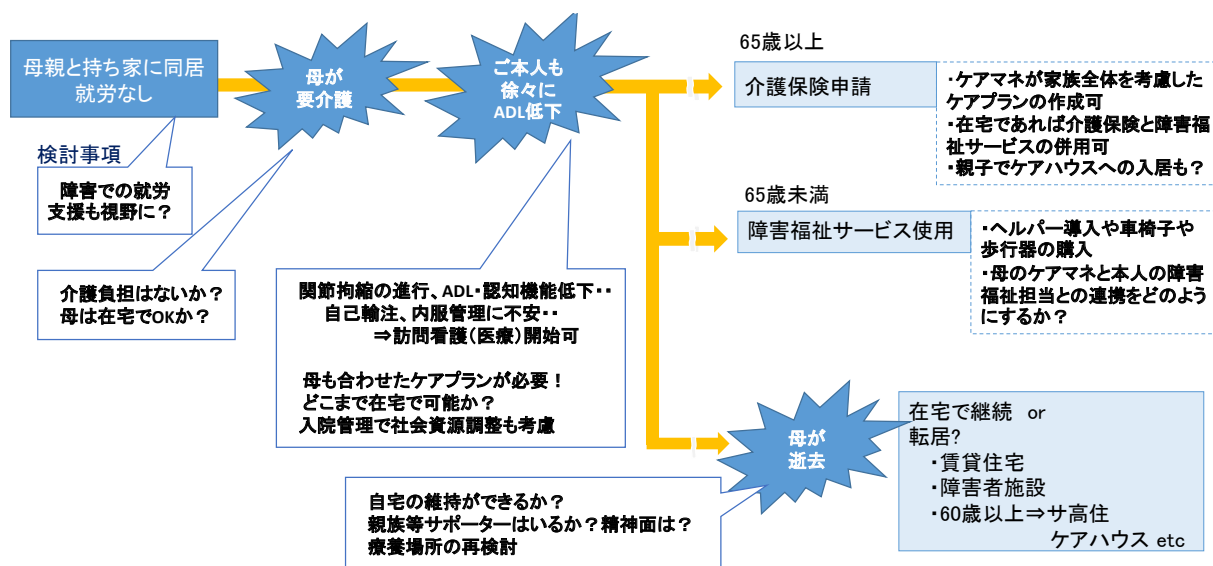


図2 Case2：関節拘縮が進み日常生活に支障が出たケース

本人だけではなく、家族関係を考慮した上で患者のライフプランに寄り添い対話していく窓口の整備が今後の核となると考えられる。

(4) まとめ / 今後の課題

- ・ 介護保険 / 障害福祉サービスに共通点は多いが、補装具の利用や訪問看護頻度、費用面に違いがあり、併用も視野にいれサービスを検討する必要がある。
- ・ 介護保険申請可能であれば、施設入所に関し特に選択肢が広がる可能性が高く、申請が望ましい。
- ・ 障害福祉サービスは費用面からもメリットは大きい。施設数が少なく入所が困難である点に改善が必要である。
- ・ 徐々に自立生活が困難となっていく場合特に、家族全体の状態に配慮し、必要なケアや今後の療養先について、継続的に対話する窓口が重要である。

4) 実践への示唆

今回、3つの研究を通して、患者の実態調査による包括的な課題の抽出、実際の療養の場から発信された患者家族の生の声、社会資源のあり方などが明らかになった。これら長期療養における各種の事柄は、端的に問題が解決されるような質のものではなく、何かを解決したから全てがうまくいくということもない。問題解決にはいろいろな方法が必要であると考えられ、更に個別事例への対応の重要性も示唆された。

そこで平成 29 年度は、医療福祉の有機的な支援システムの統合として、「医療の充実」「生活の質の向上」「制度の有効利用」の実現を目指す。具体的には、これまで知り得た患者実態に基づき、在宅療養の関係者による「ワークショップによる施設入所の促進に関する方策・戦略の検討 / 施設入所で有効な社会資源の検討」を行い、スムーズな施設入所を目指す。HIV 感染血友病患者へのコーディネート強化として、各ブロックでの研修会を開催し、「看護の支援技術の普及とブロック内連携システムの実践」を同時に達成させる実践的なシステム作りに取り組む。実態調査により抽出した課題をテーマに「患者参加型グループワークによる課題への取り組みと支援検討」を実施する予定である (図 3)。

E. 結 語

本年度の調査により、HIV 感染血友病等患者の長期療養における問題や課題が多岐にわたり、問題解決には、いろいろな方法による患者・家族へのアプローチが必要であることが改めて明らかとなった。

来年度は実践的な取り組みにより、長期療養における療養環境の調整に直接的に貢献する。

F. 健康危険情報

なし

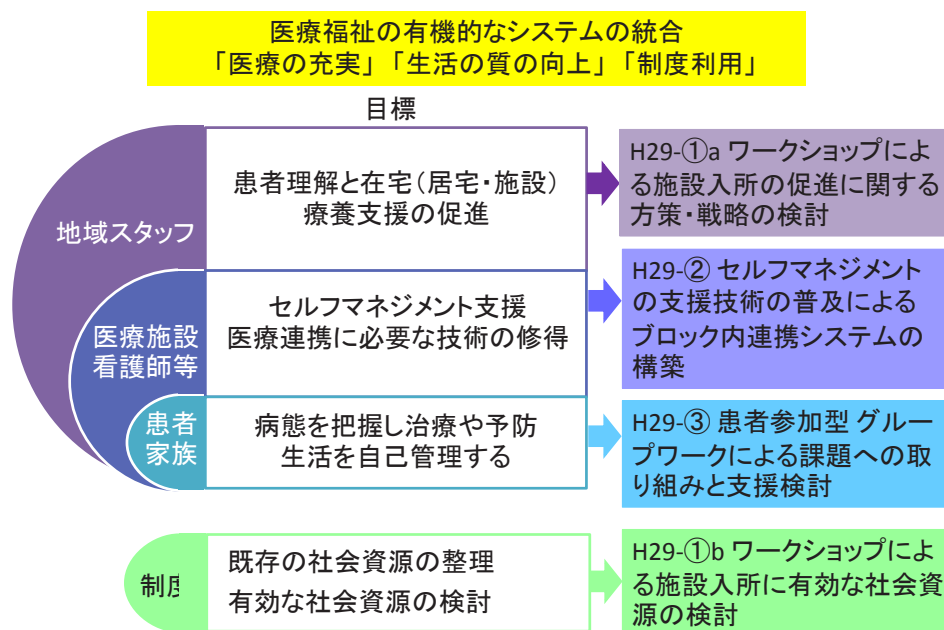


図 3

G. 研究発表

- 1) 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集会・総会 2016年11月.
- 2) 矢永由里子、大金美和、有馬美奈、石井祥子、紅林洋子、戸蒔祐子、藤平輝明、萩原將太郎、加藤真樹子、岡田誠治. がん合併のエイズ患者の長期包括ケアの検討：包括支援のガイドブック作成過程を通して. 第30回日本エイズ学会学術集会・総会 2016年11月.
- 3) 渡邊愛祈、西島健、高橋卓巳、木村総太、小松賢亮、大金美和、池田和子、照屋勝治、塚田訓久、加藤温、関由賀子、今井公文、菊池嘉、岡慎一. cART 確立以降の定期通院 HIV 患者における精神科受診率とその特徴. 第30回日本エイズ学会学術集会・総会 2016年11月.
- 4) 佐藤恵美、中川裕美子、黒川仁、丸岡豊、大金美和、池田和子、菊池嘉、岡慎一. 当院の HIV 感染者における歯科治療と病診連携に関する調査. 第30回日本エイズ学会学術集会・総会 2016年11月.
- 5) 柿沼章子、久地井寿哉、岩野友里、阿部直美、大金美和、大平勝美. 薬害 HIV 感染被害患者を対象とした健康訪問相談における支援効果に関する質的評価. 第30回日本エイズ学会学術集会・総会 2016年11月.
- 6) 大金美和、谷口紅、阿部直美、久地井寿哉、柿沼章子、岩野友里、大平勝美、柴山奈穂美、池田和子、潟永博之、岡慎一. HIV 感染血友病患者の長期療養における個別対応の必要性和在宅の受け入れ強化要件の検討. 第70回国立病院総合医学会 2016年11月.
- 7) Miwa Ogane, Toshiya Kuchii, Shiomi Shibayama, Akiko Kakinuma, Katsumi Ohira, Megumi Shimada, Kazuko Ikeda Hiroyuki Gatanaga, and Shinichi Oka. Influence of aging on QOL of HIV-1-infected Japanese hemophiliacs. WFH 2016 World Congress. July, 2016.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

参考文献

- 1) 血液凝固異常症全国調査 平成27年度報告書 公益財団法人エイズ予防財団 2016
- 2) 藤谷順子：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 2014年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策政策研究事業
- 3) 中根秀之：HIV 感染血友病等患者の医療福祉と精神的ケアにおける課題と連携に関する研究 精神医学的問題と長期ケア 2012年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策政策研究事業
- 4) 柿沼章子：全国の HIV 感染血友病患者の健康状態・日常生活の実態調査 2013年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策政策研究事業
- 5) 舟島なをみ：看護のための人間発達学第4版 医学書院 2011
- 6) 第1-2-10 凶生涯未婚率の年次推移 平成24年度版 子ども・子育て白書 内閣府
- 7) 凶17世帯の生活意識の年次推移 平成27年国民生活基礎調査 厚生労働省
- 8) 在宅医療・介護連携推進事業の手引き. 厚生労働省 老健局老人保健課、2015.3
- 9) 有料老人ホームに関する実態調査及び多様化する有料老人ホーム. 全国有料老人ホーム協会. 2014
- 10) 九津美雅美、内海桃絵、柿沼章子. 要介護状態にある薬害 HIV 感染患者を在宅介護する家族の療養場所移行における経験と意思. 兵庫県立大学看護学部・地域ケア開発研究所紀要 (UHCNAS, RINCPC Bulletin). 22, 2015, 81-93.
- 11) “障害福祉サービスの利用について”, 平成27年4月版. 全国社会福祉協議会
- 12) 社会福祉施設等調査の概況, 平成27年版. 厚生労働省
- 13) “障害者サービス情報” 東京都福祉保健局, 2017/2/15 確認
<http://www.shougai-fukushi.metro.tokyo.jp/>
- 14) “障害福祉サービスの内容”, 厚生労働省, 2017/2/15 確認
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/shougaihoken/service/naiyou.html>

非加熱血液凝固因子製剤による HIV 感染血友病等患者における心身健康と社会的要因に関する調査研究

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

柿沼 章子、久地井 寿哉、岩野 友里 はばたき福祉事業団

大金 美和 国立研究開発法人 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

今村 弥生、渡邊 衡一郎 杏林大学 医学部 精神神経科

梶山 淳平、本田 純久 長崎大学 大学院医歯薬学総合研究科

研究要旨

本年度は、「非加熱血液凝固因子製剤による HIV 感染血友病等患者における心身健康と社会的要因に関する調査」の DISC-12 によるスティグマ体験の因子分析とその下位分類についてうつ病診断による比較を行った。その結果、「身近な対人コミュニケーションと社会生活の障害」、「就職と学習場面の障害」、「健康とプライバシーの侵害」、「家族との関係」、「近隣住民や住居の安全性の侵害」、「公共社会生活の障害」の 6 因子が抽出された。さらに、これらのうち「健康とプライバシーの侵害」にはうつ病診断あり群となし群の間に有意差が認められた。うつ病を抱える際には、当事者においては健康や安全性が脅かされることが予測され、社会参加への困難さがあると思われる。このためうつ病・うつ状態について、早期に気づき治療が開始されることが望まれる。

A. 研究目的

HIV（ヒト免疫不全ウイルス）感染症においては、1997 年より普及し始めた多剤併用療法（Highly Active Anti-Retrovirus Treatment：HAART）によって、HIV 陽性者患者の延命効果が大きく改善した。一方で、長期の抗 HIV 薬内服に伴う新たな臨床的な問題に加え、長期療養に伴う心理社会的問題も出現している。

中でも精神医学的問題については、これまで我々の研究の結果、対象者の精神健康状態の問題として、42%に大うつ病やその他のうつ病性障害の可能性があり、うつ病のリスクは高いことが示唆され、60%以上が社会生活においても多くの困難さを感じていた。さらに本人の抱えるスティグマ関連の問題について、70%以上の当事者が「他の人に、自分の身体疾患の問題を隠したり、秘密にしたことがある」など、周囲の反応を懸念して、自身の疾患のカムアウトが困難であることが明らかとなった。自身の身体疾患問題、就労、人間関係での不利を感じていた。

HIV 感染血友病等患者における精神医学的問題の重要性が示唆された。

しかしながら、このような精神医学的問題を持ったとしても治療につながらないケースもある。このため科学的合理性の根拠として、薬害 HIV 感染被害者を対象に、より詳細な精神健康と関連する社会的要因について実態を把握することが必要であると考え、本年度は、前年度の調査結果をもとに、精神健康の状態に加え、スティグマ体験と精神科受診行動へどのような影響を与えるかさらに詳細に検討した。

B. 研究方法（倫理面への配慮）

(1) 非加熱血液凝固因子製剤による HIV 感染血友病等患者における心身健康と社会的要因に関する調査概要

1) 計画・実施

「非加熱血液凝固因子製剤による HIV 感染血友病等患者における心身健康と社会的要因に関する調査」票をはばたき福祉事業団の協力にて調査票を郵

送し、2015 年 12 月末日までに回収した。

2) 対象

はばたき福祉事業団で確認されている非加熱血液凝固因子製剤による HIV 感染血友病等患者 350 人

3) 調査方法

郵送法

4) 評価内容

- 「心身健康と社会的要因に関する調査票」の構成
- ・ ID セクション：(年齢・性・婚姻状況・学歴)
- ・ 精神健康調査 (Patient Health Questionnaire: PHQ-9)：対象者の抑うつや不安および社会機能について評価
- ・ 精神科、心療内科への受診行動について：受診歴の有無、身体状態、受診既往がある場合の一般的な対応、など
- ・ 薬害 HIV 感染被害以後これまでの社会での経験 (Discrimination and Stigma Scale: DISC-12)：スティグマ体験 (国立精神・神経医療研究センター 成人精神保健研究部 災害等支援研究室長 鈴木友理子氏に提供していただいた)

5) 倫理的配慮

長崎大学医歯薬学総合研究科倫理委員会に申請後、2015 年 9 月 24 日に承認された (承認番号 15082844)。

(2) 「非加熱血液凝固因子製剤による HIV 感染血友病等患者における心身健康と社会的要因に関する調査」の解析

本年度は、上記の「非加熱血液凝固因子製剤による HIV 感染血友病等患者における心身健康と社会的要因に関する調査」で得られたデータをもとに分析した。各尺度の因子構造を明らかにするために、DISC-12 について探索的因子分析を行った。次に、各因子の信頼性を確認するために、信頼性係数 (Cronbach's α) の算出を行った。分析には、IBM SPSS Statistics 21 を用いた。

C. 研究結果

(1) 調査協力者の構成

- ・ 調査協力者：95/350 通 (回収率 27.1%)
- ・ 解析対象：86 人 (不完全回答および女性を除く)
- ・ 平均年齢：47.3 歳 (最低 32 歳、最高 65 歳)

解析方法:DISC-12 の回答については、「全くなかった」を 1 点、「少しあった」を 2 点、「ある程度にあった」を 3 点、「多くあった」を 4 点、「該当しない」を 0 点に得点化して解析に用いた。項目毎の平均値、標

準偏差は表 1 に示す通りである。

(2) 因子分析

DISC-12 では、以下の 4 つのセクションに分かれている。

- 1) 健康の問題のために、あなたが不公平な扱いを受けてきた時のことについて
- 2) あなたの問題について他の人が反応するかもしれないと懸念して、あなたが物事をやめてしまった時のことについて
- 3) 問題によるスティグマや差別を、あなたがどのように克服してきたか
- 4) 問題のために普通より優遇された扱いを受けたこと

DISC-12 における「1) 健康の問題のために、あなたが不公平な扱いを受けてきた時のこと」についての 21 項目を用いて、因子分析 (主因子法、バリマックス回転) を実施した。

その結果、固有値 1 以上の因子が 5 つ認められた。固有値の推移は、第 1 因子から順に 8.985、1.663、1.340、1.176、1.083、0.915...であり、スクリー基準からは 5 因子構造とも考えられる。そこで、5 因子を中心に抽出する因子数を変えながら結果を比較検討し、より単純構造に近く、また解釈もしやすいことから最終的に 6 因子を抽出することを適当と判断した。さらに、いずれの因子にも高い負荷量を持たない 1 項目を削除し、再度 6 因子を指定した因子分析 (主因子法・バリマックス回転) を行った。回転後の結果を表 2 に示す。

第 1 因子は、「友達を作ったり、交友関係を続けたりする際に不公平な扱いを受けた」、「親密な関係において不公平な扱いを受けた」、「あなたが身体疾患の問題を抱えていると知っている人から、避けられたり遠ざけられたりした」などといった項目が高い因子負荷を示しており、友人のような他者とのコミュニケーションに関連した内容の項目群といえよう。

「社会生活において不公平な扱いを受けた」、「福祉給付や障害年金などをもらう際に不公平な扱いを受けた」といった項目も、この因子への負荷が高い。そこでこの因子を「身近な対人コミュニケーションと社会生活の障害」の因子と命名する。

続く第 2 因子は、「仕事を見つける上で不公平な扱いを受けた」、「仕事を続ける際に不公平な扱いを受けた」、「教育で不公平な扱いを受けた」といった項目が高い因子負荷を示した。学習や就職、就業といった問題を示しており、この因子を「就職と学習場面の障害」の因子と命名する。

第3因子は、「医療関係者から不公平な扱いを受けた」、「プライバシーに関して不公平な扱いを受けた」、「身体的な健康の問題について助けを得る際に不公平な扱いを受けた」といった項目が高く負荷している。健康問題やプライバシーといった生存に関わる基本的問題を表していると言える。そこでこの因子を「健康とプライバシーの侵害」の因子と命名する。

第4因子は、「家庭を築いたり子供をもうけることに関して不公平な扱いを受けた」、「結婚や離婚に関して不公平な扱いを受けた」、「あなたの子供に対する親としての役割について不公平な扱いを受けた」、「家族から不公平な扱いを受けた」といった項目の因子への負荷が高い。いずれも、家族のような身近な存在の抱える問題を表している。この因子を「家族との関係」の因子と命名する。

表1 DISC-12の記述統計量

	平均	標準偏差
Q5-1 友達を作ったり、交友関係を続けたりする際に不公平な扱いを受けたりすることがありますか？	1.63	1.26
Q5-2 近所の人たちから不公平な扱いを受けたことがありますか？	1.11	0.94
Q5-3 デートする関係、親密な関係において不公平な扱いを受けたことがありますか？	1.33	1.31
Q5-4 住居に関して不公平な扱いを受けたことがありますか？	0.86	0.75
Q5-5 教育で不公平な扱いを受けたことがありますか？	1.23	0.97
Q5-6 結婚や離婚に関して不公平な扱いを受けたことがありますか？	1.16	1.30
Q5-7 家族から不公平な扱いを受けたことがありますか？	1.16	0.93
Q5-8 仕事を見つける上で不公平な扱いを受けたことがありますか？	1.67	1.46
Q5-9 仕事を続ける際に不公平な扱いを受けたことがありますか？	1.43	1.30
Q5-10 公共の交通機関を利用する際に不公平な扱いを受けたことがありますか？	0.92	0.66
Q5-11 福祉給付や障害年金などをもらう際に不公平な扱いを受けたことがありますか？	1.20	1.01
Q5-12 信仰上の活動において不公平な扱いを受けたことがありますか？	0.52	0.59
Q5-13 社会生活において不公平な扱いを受けたことがありますか？	1.28	1.00
Q5-14 警官から不公平な扱いを受けたことがありますか？	0.80	0.77
Q5-15 身体的な健康の問題について助けを得る際に不公平な扱いを受けたことがありますか？	1.76	1.11
Q5-16 医療関係者から不公平な扱いを受けたことがありますか？	1.69	0.96
Q5-17 プライバシーに関して不公平な扱いを受けたことがありますか？	1.46	0.91
Q5-18 あなた自身の安全やセキュリティーについて不公平な扱いを受けたことがありますか？	1.14	0.94
Q5-19 家庭を築いたり子供をもうけることに関して不公平な扱いを受けたことがありますか？	1.08	1.29
Q5-20 あなたの子供に対する親としての役割について不公平な扱いを受けたことがありますか？	0.53	0.84
Q5-21 あなたが身体疾患の問題を抱えていると知っている人から、避けられたり遠ざけられたりしたことがありますか？	1.54	1.02
Q5-22 就職活動をするのを自発的に止めた（あるいは、あきらめた）ことがありますか？	2.17	1.44
Q5-23 教育や研修コースに応募するのを自発的に止めたことがありますか？	1.65	1.40
Q5-24 親しい個人的な関係を持つのを自発的に止めたことがありますか？	2.40	1.22
Q5-25 他の人に、自分の身体疾患の問題を隠したり、秘密にしたことがありますか？	3.60	0.72
Q5-26 医療保健サービスの利用者でない人と友達になりましたか？	2.07	1.38
Q5-27 スティグマや差別に対処するために、自分自身のスキルや能力を使うことができましたか？	1.32	1.32
Q5-28 家族からより優遇されたことがありますか？	1.96	1.29
Q5-29 福祉給付や障害年金を得るときにより優遇されたことがありますか？	1.31	1.07
Q5-30 住居に関してより優遇されたことがありますか？	0.84	0.86
Q5-31 宗教的な活動でより優遇されたことがありますか？	0.49	0.85
Q5-32 雇用についてより優遇されたことがありますか？	0.11	1.33

第5因子は、「近所の人たちから不公平な扱いを受けた」、「住居に関して不公平な扱いを受けた」、「あなた自身の安全やセキュリティについて不公平な扱いを受けた」といった項目が高く負荷している。心理的には少し距離がある近隣との関係の問題と言えよう。この因子を「近隣住民や住居の安全性の侵害」の因子と命名する。

最後の第6因子は、「公共の交通機関を利用する際に不公平な扱いを受けた」、「信仰上の活動において不公平な扱いを受けた」の2項目が高い負荷となっている。これらは、第1因子よりもより広い社会生活上の問題と言える。この因子を「公共社会生活の障害」の因子と命名する。

これらの因子の累積寄与率は、62.5%であった。

表2 DISC-12 (20項目) によるスティグマ体験因子分析結果

	因子1	因子2	因子3	因子4	因子5	因子6	共通性
Q5-1 友達を作ったり、交友関係を続けたりする際に不公平な扱いを受けたりすることがありますか？	0.67	0.38	0.32	-0.02	0.36	-0.0	0.82
Q5-3 デートする関係、親密な関係において不公平な扱いを受けたことがありますか？	0.63	0.39	0.18	0.26	0.19	0.17	0.88
Q5-13 社会生活において不公平な扱いを受けたことがありますか？	0.61	0.15	0.35	0.26	0.13	0.28	0.70
Q5-11 福祉給付や障害年金などをもらう際に不公平な扱いを受けたことがありますか？	0.60	0.08	0.09	0.25	0.00	0.19	0.65
Q5-21 あなたが身体疾患の問題を抱えていると知っている人から、避けられたり遠ざけられたりしたことがありますか？	0.53	0.18	0.23	0.18	0.27	0.03	0.63
Q5-8 仕事を見つける上で不公平な扱いを受けたことがありますか？	0.31	0.72	0.21	0.17	0.16	0.09	0.77
Q5-9 仕事を続ける際に不公平な扱いを受けたことがありますか？	0.33	0.62	0.21	0.22	0.22	0.25	0.52
Q5-5 教育で不公平な扱いを受けたことがありますか？	0.07	0.53	0.38	0.22	0.32	0.21	0.71
Q5-16 医療関係者から不公平な扱いを受けたことがありますか？	0.16	0.14	0.69	0.14	0.04	0.03	0.70
Q5-17 プライバシーに関して不公平な扱いを受けたことがありますか？	0.31	0.18	0.54	0.22	0.26	0.07	0.67
Q5-15 身体的な健康の問題について助けを得る際に不公平な扱いを受けたことがありますか？	0.36	0.25	0.52	0.16	0.21	0.11	0.48
Q5-19 家庭を築いたり子供をもうけることに関して不公平な扱いを受けたことがありますか？	0.33	0.21	0.14	0.72	0.04	-0.00	0.44
Q5-6 結婚や離婚に関して不公平な扱いを受けたことがありますか？	0.28	0.49	0.12	0.56	0.30	0.12	0.68
Q5-20 あなたの子供に対する親としての役割について不公平な扱いを受けたことがありますか？	0.12	0.08	0.41	0.56	0.06	0.05	0.55
Q5-7 家族から不公平な扱いを受けたことがありますか？	0.23	0.37	0.30	0.39	0.02	0.30	0.54
Q5-2 近所の人たちから不公平な扱いを受けたことがありますか？	0.33	0.24	0.23	0.05	0.79	0.17	0.53
Q5-4 住居に関して不公平な扱いを受けたことがありますか？	0.05	0.43	0.01	0.06	0.53	0.43	0.58
Q5-18 あなた自身の安全やセキュリティについて不公平な扱いを受けたことがありますか？	0.22	0.05	0.31	0.26	0.45	0.40	0.69
Q5-10 公共の交通機関を利用する際に不公平な扱いを受けたことがありますか？	0.25	0.41	0.11	0.19	-0.06	0.63	0.50
Q5-12 信仰上の活動において不公平な扱いを受けたことがありますか？	0.07	0.05	0.02	-0.04	0.21	0.63	0.46
固有値	2.79	2.49	2.04	1.85	1.80	1.54	
寄与率 (%)	13.93	12.47	23.13	22.69	32.11	30.40	
累積寄与率 (%)	13.93	26.40	35.59	45.82	54.80	62.50	

因子抽出法：主因子法

回転法：Kaiserの正規化を伴うバリマックス法

以上の結果から、第1因子「身近な対人コミュニケーションと社会生活の障害」5項目、第2因子「就職と学習場面の障害」3項目、第3因子「健康とプライバシーの侵害」3項目、第4因子「家族との関係」4項目、第5因子「近隣住民や住居の安全性の侵害」3項目、第6因子「公共社会生活の障害」2項目の6因子から構成されている尺度を使用することにした。

以上のような因子分析結果を踏まえ、DISC-12の20項目の下位尺度を構成した。

次に α 係数を用いて各下位尺度の内的一貫性を検討したところ、「身近な対人コミュニケーションと社会生活の障害」は.852、「就職と学習場面の障害」は.811、「健康とプライバシーの侵害」は.776、「家族との関係」は.791、「近隣住民や住居の安全性の侵害」は.776、「公共社会生活の障害」は.587であった。2項目から構成されることを踏まえると、「公共社会生活の障害」は若干低い値であるが、利用には十分な内的一貫性を有したものといえよう。

そこで、下位尺度毎にすべての項目を用い、その合計得点を項目数で除した平均点を各下位尺度得点

とした。各下位尺度間の相関を表3に示す。6つの下位尺度は互いに有意な中程度の正の相関を示した。

表4には、下位尺度の各平均値および標準偏差を示す。「身近な対人コミュニケーションと社会生活の障害」の下位尺度得点が最も高く5.786点であり、以降「健康とプライバシーの侵害」3.929点、「家族との関係」3.539点と続いている。次に、PHQ-9によるうつ病の診断に関する回答を基に、対象者をうつ病診断のある群と、ない群に2分した。うつ病診断ありは50人で、うつ病診断なしは36人であった。うつ病診断の有無別に、DISC-12によるスティグマ得点、およびうつ病診断によってスティグマ得点が高くなるのか否かについて、Mann-WhitneyのU検定による検討を行った結果も表4に合わせて示している。

表4にみられるように、第3因子「健康とプライバシーの侵害」についてはうつ病診断あり群となし群の間に有意差が認められ($p=0.001$)、うつ病診断あり群の方が高い値であった。それ以外の因子については、平均値はほぼ同等であり有意差は認められなかった。

表3 DISC-12 (20項目) によるスティグマ体験得点下位尺度間相関

	身近な対人コミュニケーションと社会生活の障害	就職と学習場面の障害	健康とプライバシーの侵害	家族との関係	近隣住民や住居の安全性の侵害	公共社会生活の障害
身近な対人コミュニケーションと社会生活の障害	-	0.65**	0.56**	0.66**	0.59**	0.47**
就職と学習場面の障害		-	0.57**	0.68**	0.62**	0.49**
健康とプライバシーの侵害			-	0.53**	0.42**	0.29**
家族との関係				-	0.49**	0.45**
近隣住民や住居の安全性の侵害					-	0.48**
公共社会生活の障害						-

** $p < .01$

表4 DISC-12 (20項目) によるスティグマ体験得点下位分類のうつ病診断による比較

	合計			うつ病診断あり			うつ病診断なし			p値
	mean	SD	中央値	mean	SD	中央値	mean	SD	中央値	
	身近な対人コミュニケーションと社会生活の障害	5.79	3.92	4.70	6.81	4.59	7.00	5.05	3.22	
就職と学習場面の障害	3.38	2.5	2.33	3.85	2.8	3.33	3.05	2.25	2.33	0.27
健康とプライバシーの侵害	3.93	2.05	3.67	4.8	2.37	4.67	3.31	1.52	2.33	<0.01
家族との関係	3.54	3.08	3.13	4.28	3.49	3.25	3.04	2.69	3.00	0.11
近隣住民や住居の安全性の侵害	2.34	1.72	2.33	2.42	1.94	2.33	2.28	1.57	2.33	0.93
公共社会生活の障害	1.18	0.83	1.50	1.14	0.95	1.00	1.2	0.74	1.50	0.44

Mann-WhitneyのU検定

D. 考察

「非加熱血液凝固因子製剤による HIV 感染血友病等患者における心身健康と社会的要因に関する調査」研究データの DISC-12 の「健康の問題のために、あなたが不公平な扱いを受けてきた時のことについて」のセクションについて因子分析を行った。その結果、「身近な対人コミュニケーションと社会生活の障害」、「就職と学習場面の障害」、「健康とプライバシーの侵害」、「家族との関係」、「近隣住民や住居の安全性の侵害」、「公共社会生活の障害」の6因子が抽出された。 α 係数を用いて各下位尺度の内部一貫性を検討し、利用には十分な内部一貫性を有したものと言えるだろう。6つの下位尺度は互いに有意な中程度の正の相関を示した。

以上のような因子分析結果を基に、下位尺度を構成した。さらに、うつ病診断と DISC-12 によるスティグマ得点について分析を進め、第3因子「健康とプライバシーの侵害」3項目については、有意にうつ病診断ありが高値を示した。当事者は、うつ病の場合、医療の場面において特に健康やプライバシーに関する脅威を感じる事が示唆された。このようなことから、うつ病が、身近な人間関係の構築や維持、医療・福祉の利用を含めた社会参加を困難にすることが考えられた。昨年度は、対象者の精神健康状態の問題として、42%に大うつ病やその他のうつ病性障害の可能性があり、うつ病のリスクは高いことが示唆され、60%以上が社会生活においても多くの困難さを感じていたことを報告した。このことから、うつ病について早期に気づき適切な治療的介入を行うことの重要性が示唆された。

E. 結論

本年度は、「非加熱血液凝固因子製剤による HIV 感染血友病等患者における心身健康と社会的要因に関する調査」の DISC-12 によるスティグマ体験の因子分析とその下位分類についてうつ病診断による比較を行った。その結果、第1因子「身近な対人コミュニケーションと社会生活の障害」、第2因子「就職と学習場面の障害」、第3因子「健康とプライバシーの侵害」、第4因子「家族との関係」、第5因子「近隣住民や住居の安全性の侵害」、第6因子「公共社会生活の障害」の6因子を抽出された。さらに、これらのうち「健康とプライバシーの侵害」にはうつ病診断あり群となし群の間に有意差が認められた。うつ病を抱える際には、当事者においては健康や安全性が脅かされることが予測され、社会参加への困難さがあると思われた。このため、担当する医療スタッフに加えて、当事者自身が、うつ病、うつ状態

について早期に気づき、適切な介入が開始されることが望まれる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Matsumoto C, Akiyama T, Maruta T, Higuchi S, Nakane H, Ohta J, Kanba S: ICD-11 Beta Draft Survey in Japan. Psychiatry Clin Neurosci 70:422-423, 2016
- 2) 森藤香奈子、大石和代、花田裕子、山本直子、折田真紀子、徳永瑛子、岩永竜一郎、吉田浩二、井口茂、浦田秀子、大津留晶、矢部博興、松坂誠應、田中悟郎、中根秀之：福島県川内村における子育て世代の抱える多重ストレスに関する質的研究。長崎医学会雑誌 :91 巻特集号別冊：230-233, 2016
- 3) 徳永瑛子、岩永竜一郎、大石和代、花田裕子、森藤香奈子、山本直子、折田真紀子、吉田浩二、井口茂、浦田秀子、前田正治、大津留晶、矢部博興、松坂誠應、田中悟郎、中根秀之：東日本大震災の子どもたちへの影響～子どもの強さと困難さ尺度 (SDQ) を用いて～。長崎医学会雑誌 :91 巻特集号別冊：227-229, 2016

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

(1) 特許取得

該当なし

(2) 実用新案登録

該当なし

(3) その他

該当なし

I. 引用・参考文献

- 1) Lasalvia A et al. Global pattern of experienced and anticipated discrimination reported by people with major depressive disorder: a cross-sectional survey. Lancet. 2013 Jan 5;381(9860):55-62. Epub 2012 Oct 18.

B

血友病 HIV 感染者における HIV 関連神経認知障害に関する研究

研究分担者

今井 公文 国立国際医療研究センター病院 精神科

研究協力者

小松 賢亮 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

渡邊 愛祈 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

木村 聡太 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

阿部 直美 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

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

小形 幹子 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

研究要旨

本研究の目的は、血液製剤による成人 HIV 感染者の HIV 関連神経認知障害 (HAND) の有病率および神経心理検査スコアの低下要因・交絡因子の影響の把握を行うことであり、本稿ではその中間報告を行う。

2016年5月1日から12月31日までに、国立国際医療研究センター病院エイズ治療・研究開発センターに通院した血液製剤による成人 HIV 感染者 29 名に対して、神経心理検査と精神科医の診察を行った。背景情報としては、平均年齢 48.7 ± 8.4 歳、男性 28 名 (97%)、教育歴 12 年以上の者 12 名 (41%)、現在就労者 13 名 (45%) であった。認知機能に影響をきたしうる精神疾患を合併していた 2 名を除いた 27 名の神経心理検査を解析した結果、11 名 (41%) が HAND に該当しており、血液製剤を感染経路としない感染者の有病率と比較すると高い傾向にあった。

今後は、引き続き、研究参加登録およびデータ収集を行い、全ての心理検査が終了した時点で、内因性精神疾患、違法薬物常習者、中枢神経系日和見疾患などの既往がある症例を除外し、有病率および神経心理検査スコアの低下要因・交絡因子の影響に関して解析を行う。

A. 研究目的

近年の抗 HIV 治療の進歩により、HIV 感染者の生命予後は改善したが、感染者の加齢に伴う多様な合併症が課題になっている。なかでも、HIV 関連神経認知障害 (HIV-associated neurocognitive disorders; HAND) は、服薬アドヒアランスや社会的自立を阻害する予後不良因子として重要な課題となっている。HIV が重篤かつ進行性の脳症を起こすことは以前から広く知られているが、近年、抗 HIV 治療薬 (ART) によってウイルス抑制が良好な患者でも認知障害を呈するという報告がある。しかし HAND の重症度別の有病率は一定の見解が得られていない。また、精神疾患などの影響も見解が分かっている。

多施設で行われた日本の HAND の疫学研究 (J-HAND 研究) においては、内因性精神疾患、違法薬物常習者、中枢神経系日和見疾患などのほか、血液製剤による成人 HIV 感染者は除外対象となっていた。そのため、本研究では J-HAND 研究において使用された神経心理検査を含めた評価ツールを用いて、血液製剤による成人 HIV 感染者における有病率および神経心理検査スコアの低下要因・交絡因子の影響の把握を行う。本稿では、2016年12月末までのデータをもとに中間報告を行う。

B. 研究方法（倫理面への配慮）

1. 手続きと対象

本研究は、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（ACC）に通院中の血液製剤による成人 HIV 感染者を対象とした横断研究である。2016年3月14日に、国立国際医療研究センター倫理委員会にて承認された（承認番号：NCGM-G-001973-00）。

対象者の除外基準として以下の項目を設けた。

(1) 現在、治療が必要な活動性のある AIDS 指標疾患を合併している、(2) 先天性の精神発達遅滞を有する、(3) 大うつ病性障害、統合失調症、(4) アルツハイマー病、前頭側頭葉変性症、レヴィー小体型認知症、プリオン疾患、パーキンソン病、ハンチントン病、(5) 脳血管疾患、(6) 外傷性脳病変、(7) 違法薬物常習者、重度のアルコール中毒者、(8) 中枢神経系日和見疾患について治療中もしくは明らかな後遺障害を認める、(9) その他の明らかに認知障害を来す病態を認める、(10) 受診時に 38.5℃以上の発熱、もしくは何らかの活動的な感染症状を認める、(11) 何らかの事情で神経心理検査が正確に行えないと判断される、(12) 1年以内に神経心理検査が行われている。

該当する患者に本研究に関して説明したのち、文書による同意を得た。研究参加者には、臨床心理士による面接および神経心理検査と精神症状の評価、精神科医による診察を行った。診察時に認知機能に影響を与える精神的問題が明らかになった症例は、解析から除外した。

以下の評価項目を、診療録からの収集および面接にて聴取した。年齢、性別、学歴、就労状況、同居者の有無、喫煙歴、アルコール摂取量、AIDS 指標疾患既往歴、高血圧症・糖尿病・脂質異常症・HBV・HCV の共感染・梅毒の治療状況、HIV 感染判明からの期間、CD4 最低値（Nadir CD4）、神経心理検査直近時の CD4 数値・HIV-RNA 量、ART の導入状況、ヘモグロビン、HbA1c、中性脂肪、総コレステロール、LDL、HDL、血圧、上肢機能障害の有無、血液凝固異常症等の分類、定期補充療法の有無、インヒビターの有無、頭蓋内出血の既往歴、中枢神経系の日和見疾患既往歴、ウイルス学的治療失敗歴の有無、治療中断歴の有無など。

2. 認知機能と精神症状の評価

精神症状に関して、(1) 精神疾患簡易構造化面接（Mini International Neuropsychiatric Interview：M.I.N.I.）、(2) 日本語版 POMS 短縮版、(3) GHQ 精神健康調査票（GHQ-28）による評価に加え、精神科医による診察を行った。認知機能について

は、Frascati Criteria（表 1）を用いて、HAND の診断と重症度の判定を行った。認知機能の評価に用いた検査は以下のものである。(1)Mini-mental State Examination（MMSE）、(2) 数唱（順唱・逆唱）、(3) 符号、(4)Rey 複雑図形検査（模写、即時再生、遅延再生）、(5) 物語（即時再生、遅延再生）、(6) 言語流暢性検査（動物、か）、(7)Trail Making Test A & B、(8) Grooved Pegboard（利き手、非利き手）、(9) 行列推理、(10) 知識。

表 1 HAND の重症度分類（Frascati criteria）

	神経心理検査	日常生活への支障
無症候性神経認知障害 Asymptomatic Neurocognitive Impairment (ANI)	2 領域以上で -1SD	支障なし
軽度神経認知障害 Mild Neurocognitive Disorder (MND)	2 領域以上で -1SD	軽度支障あり
HIV 関連認知症 HIV-associated Dementia(HAD)	2 領域以上で -2SD	明らかな支障あり ただし、神経心理検査か自覚症状が基準を満たさない場合は MND と判定

C. 研究結果

2016年5月1日から12月31日まで（8ヶ月間）に、ACCに通院した血液製剤による成人 HIV 感染者 69名のうち、研究参加者は 55名であった。69名中 8名が除外基準に該当し、5名が参加拒否、1名が参加保留となった。研究参加者のうち、29名が神経心理検査と精神科医の診察を終了した。29名の背景情報は、平均年齢 48.7 ± 8.4 歳、男性 28名（97%）、教育歴 12年以上の者 12名（41%）、現在就労者 13名（45%）、上肢機能障害を自覚している者 12名（41%）、認知機能低下を自覚している者 4名（14%）であった。

M.I.N.I. の精神疾患モジュールの該当者は 7名（24%）であった（図 1）。GHQ-28 で身体的精神的に何らかの問題を自覚している者は 34%であった（図 2, 3）。気分や感情の状態を評価する POMS では、緊張 - 不安 2名、抑うつ - 落ち込み 3名、怒り - 敵意 3名、活気のなさ 1名、疲労 6名、混乱 3名が、同年代の平均値から 1標準偏差以上の差があった（図 4）。また、精神科医の診察により精神疾患と診断された者は 3名（10%）、そのうち、認知機能に影響をきたしうる精神疾患を合併した患者は 2名（アルコール依存症 1名、双極性障害 1名）であった。その 2名を除外した 27名について、神経心理検査の結果をもとに HAND の有病率を解析したところ、11名（41%）が HAND の診断に該当し、その内訳は無症候性神経認知障害（ANI）7名（26%）、軽度神経認知障害（MND）4名（15%）、HIV 関連認知

症 (HAD) 0 名であった (図 5)。

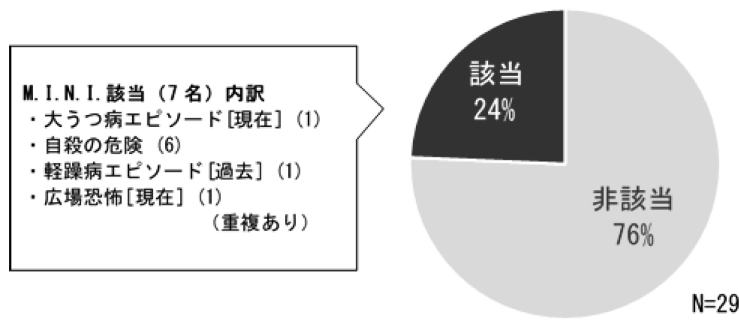


図 1 M. I. N. I.

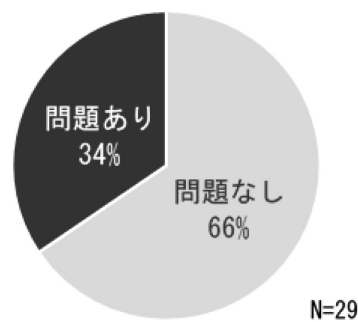


図 2 GHQ-28 による精神健康状態

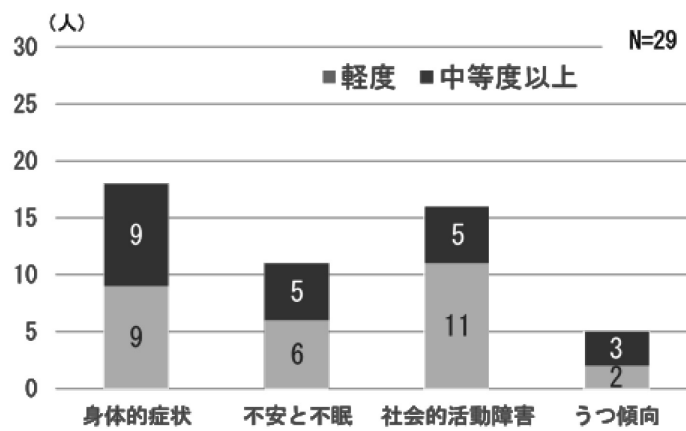


図 3 GHQ-28 で症状を有していた人数

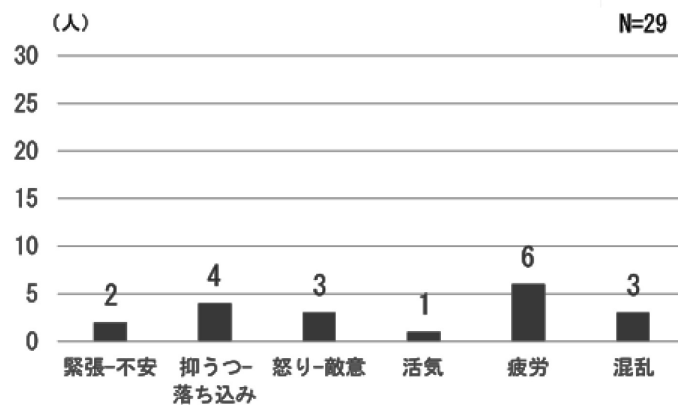


図 4 POMS で 1 標準偏差以上の症状を有していた人数

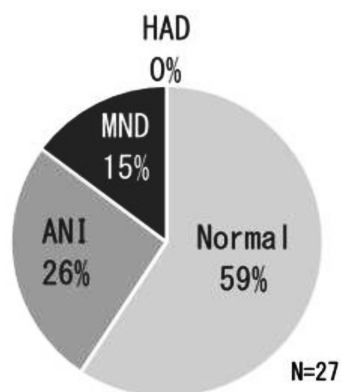


図 5 HAND の有病率

D. 考 察

GHQ-28 と POMS の結果から、血液製剤による成人 HIV 感染者の精神的・身体的な自覚症状は、抑うつや不安などの精神的な症状よりも、身体的症状や社会的活動の障害の頻度が高い傾向にあった。身体的症状の質問項目は「元気がなく疲れを感じたこと」「病気だと感じたこと」「頭痛がしたこと」などの 7 項目で構成されている。社会的活動障害は「いつもより忙しく活動的な生活を送ること」「いつもよりすべてがうまくいっていると感ずること」などの 7 項目で構成されている。血友病の関節障害やそれによる活動制限は、これらの質問項目に直接的に関係しないが、間接的に関与している可能性がある。

また、神経心理検査の結果から、HAND の診断基準に 27 名中 11 名 (41%) が該当した。これに対し、日本における血液製剤を感染経路としない成人 HIV 感染者の HAND 有病率は 26% と報告されている。これらから、現時点における HAND 有病率は、血液製剤を感染経路としない感染者よりも、血液製剤由来の感染者の方が高いことが示唆された。この理由として、上肢障害などの身体的要因が手指を使う神経心理検査の結果に影響していることや、血液製剤由来の感染者はそれ以外の感染者と比べ HIV 感染の罹病期間が長期にわたっていることなどが考えられる。

E. 結 論

本稿では、2016 年 5 月 1 日から 12 月 31 日までに神経心理検査と精神科医の診察を終了し、かつ認知機能に影響をきたしうる精神疾患を合併していない 27 名の HAND 有病率を報告した。HAND は 27 名中 11 名 (41%) であり、その内訳は ANI 7 名 (26%)、MND 4 名 (15%)、HAD 0 名であった。今後は、引き続き研究参加登録およびデータ収集を行い、全ての心理検査が終了した時点で、内因性精神疾患、違

法薬物常習者、中枢神経系日和見疾患などの既往がある症例を除外し、有病率および神経心理検査スコアの低下要因・交絡因子の影響に関して解析を行う。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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

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。

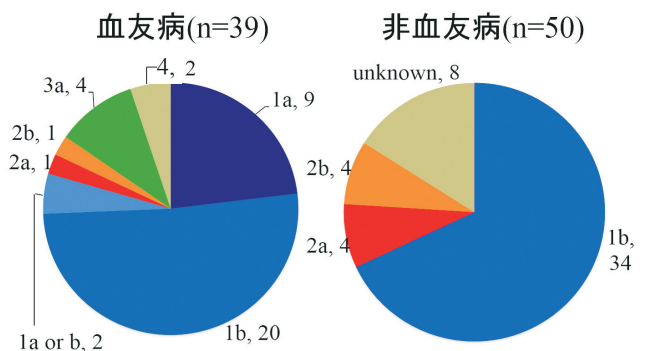


図 2 HIV 感染者の HCV 遺伝子型

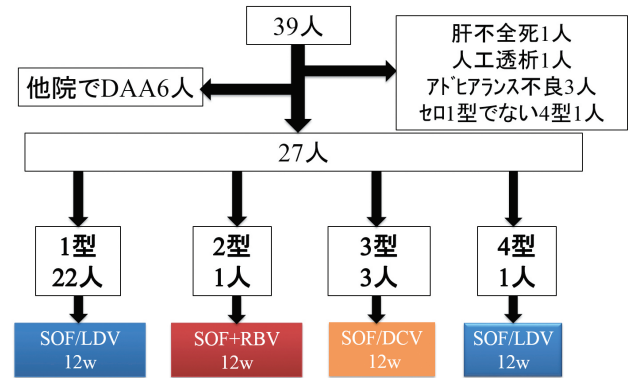


図 2 薬害血友病患者の HCV 治療

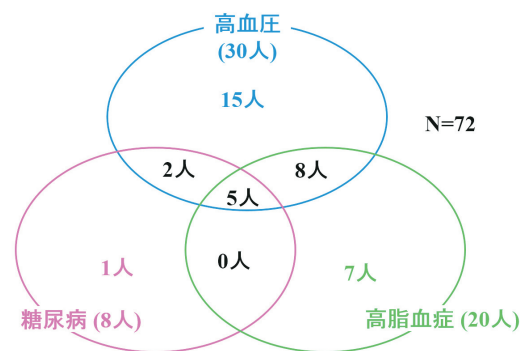


図 3 HIV 感染血友病患者の生活習慣病

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

1. 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)
2. 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)
3. 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*

4. 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)
5. 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)
6. 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)
7. 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)
8. 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)
9. 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)
10. 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)
11. 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- λ 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

3) 研究成果の刊行に関する一覧表

a. 論文..... 94 頁

- (1) Wada K, Yoshikawa T, Lee J. J., Mitsuda T, Kidouchi K, Kurosu H, Morisawa Y, Aminaka M, Okubo T, Kimura S, Moriya K; Sharp injuries in Japanese operating theaters of HIV/AIDS referral hospitals 2009-2011. *Industrial Health* 54: 224-229, 2016
- (2) 木村哲; 全国保健所等における HIV 抗体検査件数と新規 HIV 感染者報告数の関連. *日本エイズ学会誌* 18(1): 79-85, 2016
- (3) 木村哲; HIV 感染症の最近の動向－世界と日本の疫学状況、抗 HIV 療法 (ART) の進歩等－. *感染制御* 11(3): 223-229, 2016
- (4) 木村哲; HIV 感染症について. *感染と消毒* 23(2): 86-92, 2016
- (5) 木村哲 (監訳); 成人および青少年 HIV-1 感染者における抗レトロウイルス薬の使用に関するガイドライン 2016 年 7 月 14 日版. *テクノミック*, 東京, 2016
- (6) Natsuda K, et al.; APRI and FIB4 as effective markers for monitoring esophageal varices in HIV/HCV co-infected patients due to contaminated blood products for hemophilia. *Hepato Res*. 2017 Jan 28 [Epub ahead of print]
- (7) 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. *Hepato Res* 46(10): 1002-10, 2016
- (8) 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, Yatsuhashi 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. *Hepato Res* 46(10): 992-1001, 2016
- (9) Tahata Y, Hiramatsu N, Oze T, Urabe A, Morishita N, Yamada R, Yakushijin T, Hosui A, Oshita M, Kaneko A, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Yamada Y, Inada M, Katayama K, Tamura S, Imai Y, Hikita H, Sakamori R, Yoshida Y, Tatsumi T, Hayashi N, Takehara T; Impact of ribavirin dosage in chronic hepatitis C patients treated with simeprevir, pegylated interferon plus ribavirin combination therapy. *J Med Virol* 88(10): 1776-84, 2016
- (10) Nishida N, Ohashi J, Khor SS, Sugiyama M, Tsuchiura T, Sawai H, Hino K, Honda M, Kaneko S, Yatsuhashi H, Yokosuka O, Koike K, Kurosaki M, Izumi N, Korenaga M, Kang JH, Tanaka E, Taketomi A, Eguchi Y, Sakamoto N, Yamamoto K, Tamori A, Sakaida I, Hige S, Itoh Y, Mochida S, Mita E, Takikawa Y, Ide T, Hiasa Y, Kojima H, Yamamoto K, Nakamura M, Saji H, Sasazuki T, Kanto T, Tokunaga K, Mizokami M; Understanding of HLA-conferred susceptibility to chronic hepatitis B infection requires HLA genotyping-based association analysis. *Sci Rep* 6: 24767, 2016
- (11) Ikeda H, Watanabe T, Okuse C, Matsumoto N, Ishii T, Yamada N, Shigefuku R, Hattori N, Matsunaga K, Nakano H, Hiraishi T, Kobayashi M, Yasuda K, Yamamoto H, Yasuda H, Kurosaki M, Izumi N, Yotsuyanagi H, Suzuki M, Itoh F; Impact of resistance-associated variant dominancy on treatment in patients with HCV genotype 1b receiving daclatasvir/asunaprevir. *J Med Virol* 89: 99-105, 2017
- (12) 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* 51: 808-18, 2016
- (13) Ogishi M, Yotsuyanagi H, Moriya K, Koike K; Delineation of autoantibody repertoire through differential proteogenomics in hepatitis C virus-induced cryoglobulinemia. *Sci Rep* 6: 29532. doi: 10.1038/srep29532, 2016
- (14) Ikeda H, Okuse C, Watanabe T, Matsumoto N, Matsunaga K, Shigefuku R, Hattori N, Hiraishi T, Fukuda Y, Noguchi Y, Ishii T, Shima J, Nakahara K, Yamamoto H, Yasuda H, Yotsuyanagi H, Koike K, Itoh F, Suzuki M; Can the Abbott Real Time hepatitis C virus assay be used to predict therapeutic outcomes in hepatitis C virus-infected patients undergoing triple therapy? *Turk J Gastroenterol* 27:

165-72, 2016

- (15) Asahina Y, Izumi N, Hiromitsu K, Kurosaki M, Koike K, Suzuki F, Takikawa H, Tanaka A, Tanaka E, Tanaka Y, Tsubouchi H, Hayashi N, Hiramatsu N, Yotsuyanagi H; JSH Guidelines for the Management of Hepatitis C Virus Infection: A 2016 update for genotype 1 and 2. *Hepatology Res* 46: 129-65, 2016
- (16) Matsumoto C, Akiyama T, Maruta T, Higuchi S, Nakane H, Ohta J, Kanba S; ICD-11 Beta Draft Survey in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci* 70: 422-423, 2016
- (17) 森藤香奈子, 大石和代, 花田裕子, 山本直子, 折田真紀子, 徳永瑛子, 岩永竜一郎, 吉田浩二, 井口茂, 浦田秀子, 大津留晶, 矢部博興, 松坂誠應, 田中悟郎, 中根秀之; 福島県川内村における子育て世代の抱える多重ストレスに関する質的研究. *長崎医学会雑誌* 91(特集号別冊): 230-233, 2016
- (18) 徳永瑛子, 岩永竜一郎, 大石和代, 花田裕子, 森藤香奈子, 山本直子, 折田真紀子, 吉田浩二, 井口茂, 浦田秀子, 前田正治, 大津留晶, 矢部博興, 松坂誠應, 田中悟郎, 中根秀之; 東日本大震災の子どもたちへの影響～子どもの強さと困難さ尺度 (SDQ) を用いて～. *長崎医学会雑誌* 91(特集号別冊): 227-229, 2016
- (19) 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)
- (20) 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; Induction of IFN- λ 3 as an additional effect of nucleotide, not nucleoside, analogues: a new potential target for HBV infection. *Gut* (in press)
- (21) 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)
- (22) Lin Z, Kuroki K, Kuse N, Sun X, Akahoshi 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)
- (23) 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)
- (24) 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* 89: 123-129, 2017
- (25) 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* 69: 236-243, 2016
- (26) 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 Immunity Deficiency Syndrome* 71: 367-373, 2016
- (27) Hosaka M, Fujisaki S, Masakane A, Hattori J, Shiino T, Gatanaga H, Shigemitsu 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* 32: 412-419, 2016
- (28) 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* 24: 832-842, 2016

- (29) 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* 72: 246-253, 2016
- (30) Nishijima T, Kurosawa T, Tanaka N, Kawasaki Y, Kikuchi Y, Oka S, Gatanaga H; Urinary β -2 microglobulin can predict tenofovir disoproxil fumarate-related renal dysfunction in HIV-1-infected patients who initiate tenofovir disoproxil fumarate-containing antiretroviral therapy. *AIDS* 30 : 1563-1571, 2016
- (31) 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* 11: e0151682, 2016
- (32) 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* 92: 605-610, 2016
- (33) 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* 72: 11-14, 2016
- (34) 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* 15: 2279-2291, 2016
- (35) 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* 95: 604-609, 2016
- (36) 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* 71: 2760-2766, 2016
- (37) 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* 22: 1846-1848, 2016
- (38) 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* 11: e0168642, 2016

b. 研究成果刊行物

なし