

令和元年度 総括・分担研究報告書

1) 総括研究報告書

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

研究代表者

藤谷順子 国立国際医療研究センター リハビリテーション科 医長

研究分担者

四柳 宏 東京大学医科学研究所 先端医療研究センター 感染症分野 教授

江口 晋 長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 移植・消化器外科 教授

三田 英治 国立病院機構大阪医療センター 副院長

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

遠藤 知之 北海道大学病院 血液内科 診療准教授、HIV 診療支援センター 副センター長

竹谷 英之 東京大学医科学研究所附属病院 関節外科 科長

柿沼 章子 社会福祉法人はばたき福祉事業団 事務局長

石原 美和 宮城大学 看護学研究科 教授

大金 美和 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 患者支援調整職

小松 賢亮 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 心理療法士

研究要旨

非加熱血液製剤による HIV 感染血友病等患者の長期療養上の問題点を複数の視点から検討した。共感染 HCV の長期経過として、ソホスブビル治療 22 名の経過観察では、線維化の改善が認められた。HCC の治療実態調査も開始した。虚血性疾患のスクリーニング研究には 72 名が登録し、冠動脈造影検査 (CAG) の適応が 15 名 (24%)、5 名に治療が必要だった。PMDA セカンドオピニオン症例 88 名に病病連携支援を行った結果、血友病関連治療・HIV 関連治療・肝臓関連治療の支援のほか、医療費相談、療養環境相談の支援が必要であった。医療費に関する相談が 46 件、在宅支援や療養環境の調整などが 7 件、各種手当に関する相談などが 18 件と、福祉や生活に関する連携も多かった。

運動機能維持のためのリハビリ検診会は全国 5 か所で実施され、多施設共同研究として 71 症例の患者データ、187 名の参加スタッフ調査の解析を行い、運動機能の低下が確認されたが、検診により参加者のリハビリへの意欲は向上し、スタッフにも益になるなど、検診会の有用性が示された。

心理面接の介入前向き研究では、中間解析ではあるが、心理面接の満足度が高く、研究参加を契機にカウンセリング等の支援の適切利用が増えることが示唆された。

全国実態調査には 234 名が回答し、包括的 QOL 尺度である SF-36 の身体機能、日常役割機能は一般男性の 80 代相当であった。現在の健康状態について 1 年前より悪化したと答えた症例が 32%あり、通院負担の相対的増加が明らかとなった。訪問健康相談の実証研究では受診支援・家族介護負担軽減・病状悪化予防に効果が認められた。iPad を用いた支援では、高血圧の改善や、受診や服薬順守改善の事例があった。高度医療機関近隣への転居に伴う実証研究では、高度・専門的な医療の確保と通院負担の軽減が得られたが、生活費・家事負担、食生活などには課題があった。

薬害被害 HIV 症例においては、血友病・HIV・肝疾患及びその他の疾患の頻度が増しており、多彩な分野の医療の提供のみならず生活習慣や療養環境への支援、そして心理面・生活面・QOL への包括的な支援が必要である。

A. 研究目的

非加熱血液製剤による HIV 感染血友病等患者の長期療養上の問題点の実態を調査し、支援するとともに、適切な医療・ケア・支援を長期にわたり地域格差なく提供できる体制の構築に貢献する事が目的である。様々な側面を包括的、かつ患者視点に配慮しつつ検討し、その成果を均霑化し、より良い制度の実現、人材育成に生かす提言を行う。

【サブテーマ 1 肝臓その他の合併症管理・医療連携】

内科的には、重複感染から肝硬変、肝細胞癌にいたる肝疾患、虚血性心疾患、そして個々の症例が多彩に有する複雑な疾患管理の病病連携について、今後のより良い治療体制の構築のための現状を分析した。

【サブテーマ 2 運動機能の低下予防とリハビリテーション技法の検討】

血友病性関節症や活動量を増やせない生活および、内科疾患等による影響から生じている身体活動の低下の支援として、社会参加までを目途とするリハビリテーションの立場から、リハビリ検診会を行って直接的支援を行うとともに、機能低下の状況の把握、運動機能以外の支援のワンストップでの提供を行った。またリハビリ検診会は、患者の複合的な多彩な側面を知ることができるため、医療スタッフへの教育的機会としての目的も有している。

【サブテーマ 3 神経認知障害及び心理的支援】

これまで、心理的支援に繋がりにくかった薬害 HIV 感染者への心理的支援の充実化に向けて、薬害エイズの社会的背景や彼らの心理的特性を考慮した、有効な心理学的技法を探索的に検討した。

【サブテーマ 4 生活レベルでの健康・日常生活実態の調査と支援】

今後の長期療養環境の確立と個別支援のための実態調査を行い、また実証研究として訪問健康相談、ICT を用いた生活状況の経時的把握、居住環境についての実践モデル調査を行った。

個別支援において、コーディネーターナース（以下 CN）の働きは重要であると考えられているが、全国における CN の配置・業務内容は十分とは言えない。今後の人材育成の材料とするため、今年度は転居を伴う薬害患者の支援事例から、CN の具体的な活動内容やその機能を明らかにするための分析を行った。

【サブテーマ 5 生活の質】

薬害 HIV 感染血友病症例の生活の質（QOL）の把握のため、①比較可能な HIV 感染のない血友病症例も含めた全国横断研究（インターネット調査）と、② HIV/AIDS 患者の精神健康と認知された問題の 25 年間の変遷を明らかにするためのインタビュー研究、この二つを計画している。

B. 研究方法

サブテーマ 1 の重複 HCV 感染症に関する検討として、本研究班ではソホスブビルを使った治療の効果・安全性の検討を、遺伝子型 1 の 32 例（うち血液凝固因子製剤による感染者 22 名）、遺伝子型 2 の 6 例（うち血液凝固因子製剤による感染者 2 名）を対象に行ってきた。今回は遺伝子型 1 で血液凝固因子製剤により HIV・HCV に感染した 22 名について検討を行った。検討項目は ALT、HCV RNA、血小板数、Fib-4 index（これら 2 つは線維化の指標）、AFP、総コレステロールである。

HCC 治療の実態については、後方視的研究として、全国のエイズ診療拠点施設 444 施設へ、研究参加の可否と症例数について、1 次アンケートを行い、参加可能な返答の得られた 12 施設に、2 次アンケートを行い、症例の性別、年齢、血友病タイプ、HCV 治療の有無、診断時の腫瘍径、個数、HCC に対する治療の有無、治療内容、転帰について検討を行った。

いっぽう、PMDA に届いたセカンドオピニオンを希望する薬害被害者の「健康状態報告書」と「生活状況報告書」に基づき、患者支援団体・ACC の順に電話にてヒアリングを行い、支援団体と ACC が個別支援の必要性とその内容を協議し、薬害被害救済の個別支援を展開し、その内容を分析した。

虚血性心疾患の研究では、登録患者に対して外来で各種スクリーニング検査を行い、有所見者に対し冠動脈 CT、負荷心筋シンチグラフィをおこなった。

サブテーマ 2 では、リハビリ検診会を全国で開催して運動機能への直接的支援を行うとともに、運動機能と ADL の状態を把握した。今年度からは多施設合同研究としての倫理的手続き、データの解析を行った。さらに、北海道大学では、開眼片脚起立時間と Timed up-and-go test（TUG テスト）も行い、運動器不安定症に該当するかどうかの検討も行った。

加えて、リハビリ検診会の参加スタッフへの均霑化活動としての意義を、アンケートから解析した。

また、リハビリテーション技法の検討として、在宅で筋電気刺激装置を用いることによる筋力増強について前向きクロスオーバー研究を行った。

サブテーマ3では、薬害 HIV 感染者の救済医療に関する心理的支援の質の向上を目指し、フォーカシングアプローチの有効性を探索的に明らかにするための無作為前向き試験を行った。

サブテーマ4では、郵送による全国実態調査を行った。また、医療行為を伴わない訪問看護師による健康訪問相談をモデル事業として実施しており、その効果を解析した。

加えて、iPadを用いた生活状況調査を双方向性のある支援として19名に対して行い、その効果を解析した。

高度な医療の必要からACC近隣へ転居している患者2名（ともに40代、一名は透析通院中、一名は肝移植経験者）には、居住環境整備などの支援対応を行い、転居前後の医療アクセス状況・生活状況把握を行った。

CNの業務解析のため、某県在住の薬害患者1名に対する、ACC救済医療室による個別支援の介入時からACCでの入院・転居を経て地域での医療や生活支援が順調に行われるまでの、約1年2ヶ月間のCN活動の支援記録と患者支援団体との面接から、CN業務内容の分析を行った。

サブテーマ5では、非感染血友病症例との差異も検討できるようにウェブアンケートによるQOL調査を準備し、倫理審査も終えた。

また、1993年（ART前）の調査研究対象者を対象に、25年間の変化についての振り返り調査研究を、構造的面接にて行うための倫理的手続きを終了し、2名にプレ調査を行った。

（倫理面の配慮）

すべての研究は必要な倫理面の配慮を行い、多くは施設・団体の倫理審査を経て行われている。

C. 研究結果

【サブテーマ1】

ソホスビル治療22名の経過観察では、全症例でHCV RNAは陰性を持続し、再燃は認められなかった。ALTは正常値を上回る症例が多く、脂肪肝、薬剤性肝障害など他の因子を考える必要があると考えられた。血小板、Fib-4 indexの推移からは、症例によりばらつきが認められるものの全体としては線維化の改善が治療収容後も徐々に進むことが示唆された。最終経過観察までに肝細胞癌の発生を1例（41ヶ月目）に認めた。他には肝疾患に関するイベントは認められなかった。

HCC治療実態調査症例24例の診断時年齢は49歳で、背景肝のHCV治療は、治療有りが9例（37.5%）、

治療無しが15例（62.5%）であった。HCCに対して治療あり18例（75%）、治療無しが5例（20%）、不明1例（5%）であった。HCC治療ガイドライン上、肝機能良好であれば肝切除などが施行可能な単発11症例の治療内容を肝機能別にみると、Child A 6例中、TACE 3例、RFA 3例、経皮的エタノール焼灼（PEI）1例（重複あり）であり、全例肝切除は行われていなかった。Child B 3例中、TACE+RFA 1例、RFA 1例、治療無し1例であった。Child C 2例はTACE 2例施行されていた。

また、大阪医療センターで薬害重複感染から肝細胞癌を発症した3例を検討すると、抗HCV治療でウイルス学的著効を得たのち肝細胞癌を発症した患者が2例、肝細胞癌治療後に抗HCV治療を行いウイルス学的著効が得られた患者が1例であった。3例ともウイルス学的著効を得たのち肝予備能は低下せず、肝移植候補リストへの登録レベルではなかった。

一方、2019年12月末までのACCへのPMDAデータ到着は、合計319人で、ヒアリングを終了した146人のうち、82名で全国の各ブロックの医療機関との病病連携を行った。病病連携の内容は、血友病性関節症などの血友病関連事項が23件、日和見疾患や抗HIV療法などのHIV関連が13件、肝移植や肝がんに対する重粒子線療法を含む肝臓関連が20件であった（重複あり）。実際にこの病病連携を通じて今までに2例が肝移植を受け、4例が重粒子線治療を受けた。このような医療に関する連携ばかりではなく、個室料負担などの医療費に関する相談が46件、在宅支援や療養環境の調整などが7件、各種手当に関する相談などが18件と、福祉や生活に関する連携も多かった。

虚血性疾患のスクリーニング研究には72名が登録、その中で冠動脈CTか、または負荷心筋シンチを行った62人について、冠動脈造影検査（CAG）の適応と判断されたのは15名（24%）だった。そのうちの12名にCAGを行い、1名が冠動脈バイパス術を受け、4名は血管拡張術やステント留置などの処置を行った。

62名の検査の結果、CAGの適応が24%と高率に見られた。CAGが12症例に行われ、有意狭窄が5症例に認められた。そのうち4症例がPCI、1症例がCABGの治療を受けた。脈波伝播速度検査で動脈硬化群は標準範囲内の群に比し、冠動脈CTで有意に冠動脈石灰化スコアが高い傾向にあった。

【サブテーマ2】

リハビリ検診会は全国5か所で実施され、多施設

共同研究として 71 症例の患者データ、187 名の参加スタッフ調査の解析を行った。

北海道大学では、参加者 15 名の TUG テストと開眼片脚起立時間から運動器不安定症を評価したところ、TUG テストでは基準値からの乖離は目立たなかったが、開眼片脚起立時間は著明に低下している症例が多かった。全体としての評価では、正常レベルだった症例は 14 例中 1 例のみであり、10 例が運動器不安定症（ロコモティブシンドローム）の範疇であった。

当日アンケートによる患者満足度は、開催地 5 ケ所のうち 4 ケ所（北海道、東北、東海、九州）で、100%が満足（満足・やや満足）と回答、東京開催分も高い満足度を示した。患者アンケートの結果からは、今回のリハビリ検診会によって患者自身が自らの身体状況を把握し、リハビリに対する意識が向上したとの回答が多かった。

スタッフからは、参加による発見があるとの回答が多く、特に臨床経験なし群では、検診会への参加が今後の臨床に役立つと答える割合が多かった。一方、患者満足度は、94.8%が満足（満足・やや満足）と回答した。自由記載では自身の関節の状態の把握、関節の状態に合ったリハビリや自助具の選択（靴の補高の調整、装具など）、リハビリへの動機付け、自助努力の意識が向上した等の感想があった。定期的な通院リハへの要望があった。

在宅での筋電気刺激法の研究は倫理審査を経て開始し、目標症例 12 例のところ、8 例がすでに参加している。

【サブテーマ 3】

心理面接の介入前向き研究では、34 名登録中 19 名が終了した。中間解析では、主目的である自記式質問紙による効果評価の解析は行わず、介入・最終評価終了 19 名のアプローチに関するアンケートのみをまとめた。フォーカシングでは、7 割以上が「気持ち楽になった」「自分自身や状況に対する理解が進んだ」「機会があればまた受けてみたい」「満足できた」と回答しており、対話では 7 割以上が「困りごとや課題が軽減・解決（達成）できた」「気持ち楽になった」「機会があれば、また受けてみたい」「機会があれば周囲の人に勧めてみたい」と回答し、10 割が「満足できた」と答えた。19 名中 13 名が、これまでカウンセリングを受けたことがなかったが、そのうちの 8 名が研究終了後も継続を希望した。

【サブテーマ 4】

全国実態調査には 234 名が回答し、包括的 QOL

尺度である SF-36 について、年齢との相関を調べたところ、身体機能、日常役割機能の下位尺度で相関が見られ、一般男性の 80 代相当であった。75 名（32.1%）が現在の健康状態について 1 年前より悪化（1 年前ほど良くない、1 年前よりはるかに悪い）と回答した。定期通院は年間平均 18.5 日、平均 2.5 片道 60-90 分であった。今後通院回数が増える場合、支援を要望する 47%、病院近くへの転居意向 19.2%、自宅近くへの転居意向 26.5%であった。

訪問健康相談は 12 名に行われた。病状の悪化について受診前後の支援をした例、母親の介護の負担軽減を支援した例があり、予防や受診状況が改善した例が 3 例あった。

iPad を用いた生活状況調査（17 名）では、入力内容に基づいた相談対応により、高血圧が改善した事例が 3 例、受診や服薬順守が改善した事例が 2 例あった。

高度医療機関近隣への転居に伴う実証研究では、ACC 近隣に転居した場合、高度・専門的な医療が確保され、通院負担が軽減した。生活費・家事負担、食生活などには課題があった。

個別患者支援における CN 業務は、a) 心身に対する課題に対応しつつ生活の中にあるニーズを見出す、b) 患者自身による意思決定までのプロセスに寄り添う、c) 適切な支援内容を検討し、支援者・支援機関を見だし、支援者と患者・支援者間をつなぐ、の 3 つの機能に分類された。

【サブテーマ 5】

新たな「血友病患者の QOL 調査」の倫理審査は通過し、ウェブアンケートの開始間近である。

25 年間の縦断的变化を把握するための構造的インタビューにおける 2 名のプレ調査では、精神健康と満足度および認知された問題の推移について、低下の一方という単純な動きではなく、25 年の間に複雑に変化していた。

D. 考察

HCV 感染者にソホスブビルを使ってウイルスを排除したコホートの検討からは、全体として線維化は改善していたが、改善が遅延している症例もあった。発がんについては、1 例の発症であり、研究班のコホートにおける発がん率は少なくとも高いとは言えず、AFP 値の低下から考えると発がん抑止効果があると考えられる。今後ハイリスク群に関しては慎重に経過観察を行うこと、横幕班のレジストリとの連携が重要と考えられる。

今回、血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に

における HCC について、初めて全国のエイズ診療拠点病院より 24 例の症例が集積されたが、アンケートの回収率は 31% と十分とはいえず、正確な実態が明らかになったとはいえない点もある。少ない症例の解析ではあるが、おそらく血友病による出血や HIV 治療との関連からか、本邦の肝癌診療ガイドラインに沿った標準治療が適切に施行されていない可能性があった。この結果をもとに、今後適切な治療を可及的に施行するように提案していく予定である。

肝不全に対する肝移植については、薬害重複感染症例のランクアップが認められているが、今後は、肝細胞癌合併症例についても適切なルールを検討していきたい。

PMDA データを用いた薬害被害救済の個別支援では、HIV 感染症や血友病のコントロールの他、肝癌や肝硬変、その他合併症などが、良くコントロールされている症例が多いながらも、それら治療関連の対策が必要なケースもあり、また肝疾患に関しては移植への登録や重粒子線治療などの最新の治療法への助言・周知が必要と考えられた。またヒアリングでは、関節障害に関して長期間受診していなかったり障害認定を受けていないなど、生活の質にかかわる問題点もあり、病病連携により状況改善に至った。すなわち、PMDA 事業により個別の問題を抽出し、病病連携をすすめることは、薬害被害救済に有効な手段であることが明らかとなった。しかし、このような病病連携にはかなりの時間と労力を要するため、引き続き人員確保は必要と考える。

虚血性心疾患については、今回の研究で、年齢や病歴に関わらず極めて高い頻度で処置が必要な冠動脈狭窄が見つかり、そのほとんどは無症状例であった。全国の他の薬害被害患者に対しても何らかのスクリーニングが必要だと思われる。

リハビリ検診会のデータからは、関節可動域・筋力の低下、歩行バランス障害などが認められ、引き続きこれらの機能低下への対策が必要であることが示された。

支援としてのリハビリ検診会は、動けなくなることの不安というニーズに適合し、運動指導や靴の調整など、効果を実感できること、個別の専門家への相談機会を生み出すプログラムになっていることから、満足度が高いと考えられた。継続参加者が増えたことで、定期的な見直しの機会としての意義も高くなる一方で、すでに一部の施設で行われている外来リハビリとの組み合わせについても今後検討していく必要がある。また未参加の患者に対し、主体的な参加を促す工夫、開催地の拡大、遠方患者への交通費補助等も検討の余地があると思われた。

リハビリ検診会は、参加スタッフへの教育的効果も期待されており、今回のアンケートにおいても、参加スタッフの気づきが多く回答され、人材育成としての意義も確認されたと考える。

心理面接の前向き試験のアンケート結果から、患者にとって今回の心理学的技法は有益な体験であったことがうかがえる。薬害 HIV 感染者に心理的な支援へのニーズがあることを示しており、今後、必要としている者にどのように支援を広げていくかが課題となると考えられる。

患者の全国郵送調査では、アンケート回答者の 3 人に 1 人はこの 1 年間に健康状態の悪化を自覚しており、また健康実態からは、移動、普段の活動、痛み/不安感に問題を抱える者がそれぞれ約 7 割を超えることから、今後の生活圏の縮小が示唆される。

そのため、通院確保のための移動支援、普段の活動の支援、痛み/不快感の負担軽減策を行い、QOL 低下を予防する必要がある。

訪問健康相談では、導入や関係構築に心理的障壁があるものの、信頼関係が構築されると、地域生活のゲートキーパーとしての訪問看護師のかかわりにより、病状と体調、不安それぞれについて悪化の予防がなされた。今後も心理的障壁の解消の時間の余裕を持った早期からの導入が必要と思われた。iPad でも双方向性の特色を生かした支援が可能であった。

薬害患者及び家族の高齢化、増える通院頻度によって、専門医療機関近くへの転居が選択肢として上がりつつある。患者の健康資産 (health capital) を守るため、生活圏と医療圏が一体化した居住環境の整備、予防的取り組みにつながるよう、患者の自覚を促すため準備性支援・意思決定支援などが必要である。

その際、地域に根差した様々な支援を継続的にコーディネートする存在が欠かせない。その CN 活動は、a) 心身に対する課題に対応しつつ生活の中にあるニーズを見出す、b) 患者自身による意思決定までのプロセスに寄り添う、c) 適切な支援内容を検討し、支援者・支援機関を見だし、支援者と患者・支援者間をつなぐ、の 3 つの機能に分類され、アセスメントと実践力、そして患者へのエンパワメントの視点が重要と思われた。

25 年間のインタビューのプレ調査からは、医療者・家族と強いつながりを感じることができると、患者は安心感を得、心強さを感じ、安定につながると考えられた。

E. 結論

加熱血液凝固因子製剤による HIV 感染血友病等者の長期経過という未体験の状態を、包括的かつ多面的に把握して支援体制の構築を図るための本研究から、肝疾患の管理には引き続き経過観察と診療の均霑化が必要であること、虚血性疾患についても積極的なスクリーニングが必要であることが示唆された。また、病病連携の分析から、内科疾患の治療や管理のみならず、関節症の管理、社会的サービスの利用などについても、より徹底した診療と連携が必要であることが明らかとなった。身体機能の低下に対するリハビリテーション、心理面接などが効果を有することが示唆された。

医療へのアクセスを守りつつ、さまざまな機能の低下・変化に合わせて社会資源を利用しつつ質の高い生活を構築するために、現在の居場所を選択する場合でも、高度医療機関の近くに転居する場合でも、訪問を含めた積極的な支援と意思決定支援、治療へのアクセスの確保・予防（生活習慣＋早期受診）・孤立感・緊急時リスクなどに目を配った支援、社会参加の支援などの多彩な施策が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

【藤谷順子】

1. Hinoshita F, Beppu H, Shioji S, Fujitani J, Imai K, Tajima T, Tagami T, Ohnishi S. A nationwide survey regarding the life situations of patients with thalidomide embryopathy in Japan, 2018: First report. *Birth Defects Res.* 2019 Jul 24. doi: 10.1002/bdr2.1558. [Epub ahead of print]
2. Watanabe E, Yamagata Y, Fujitani J, Fujishima I, Takahashi K, Uyama R, Ogoshi H, Kojo A, Maeda H, Ueda K, Kayashita J. The Criteria of Thickened Liquid for Dysphagia Management in Japan. *Dysphagia.* 2018 Feb;33(1):26-32. doi: 10.1007/s00455-017-9827-x.
3. Takeda E, Yamaguchi T, Mizuguchi H, Fujitani J, Liu M. Development of a toileting performance assessment test for patients in the early stroke phase. *Disabil Rehabil.* 2018 Jun 29:1-6. doi: 10.1080/09638288.2018.1479455. [Epub ahead of print]
4. Yamamoto M, Kimura A, Takii K, Otake N, Matsuda W, Uemura T, Sato T, Kobayashi K, Sasaki R, Hagiwara A, Fujitani J. Study protocol for single-

center, open-label, randomized controlled trial to clarify the preventive efficacy of electrical stimulation for muscle atrophy after trauma. *Trials.* 2018 Sep 14;19(1):490. doi: 10.1186/s13063-018-2872-4.

5. Yagi M, Yasunaga H, Matsui H, Morita K, Fushimi K, Fujimoto M, Koyama T, Fujitani J. Impact of Rehabilitation on Outcomes in Patients With Ischemic Stroke: A Nationwide Retrospective Cohort Study in Japan. *Stroke.* 2017 Mar;48(3):740-746. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015147.

【江口 晋】

1. Hara T, Soyama A, Hidaka M, Natsuda K, Adachi T, Ono S, Okada S, Hamada T, Takatsuki M, Eguchi S: Pre-transplant serum procalcitonin level for prediction of early post-transplant sepsis in living donor liver transplantation. *Hepatology Res.* 48(5): 383-390, 2018
2. Eguchi S, Soyama A, Hara T, Natsuda K, Okada S, Hamada T, Kosaka T, Ono S, Adachi T, Hidaka M, Takatsuki M: Standardized Hybrid Living Donor Hemi-Hepatectomy in Adult-to-Adult Living Donor Liver Transplantation. *Liver Transpl.* 24(3): 363-368, 2018
3. Huang Y, Takatsuki M, Soyama A, Hidaka M, Ono S, Adachi T, Hara T, Okada S, Hamada T, Eguchi S: Living Donor Liver Transplantation for Wilson's Disease Associated with Fulminant Hepatic Failure: A Case Report. *Am J Case Rep.* 19: 304-308, 2018
4. Kobayashi K, Yamaguchi S, Fujita T, Ikeda T, Ishii A, Murakami S, Kanetaka K, Fujita F, Yamanouchi K, Hayashida N, Sakimura C, Kuba S, Kawakami F, Kosaka T, Kitasato M, Hidaka M, Soyama A, Oono S, Inoue Y, Kobayashi S, Kuroki T, Eguchi S, Tanaka T, Kinoshita N: DCF(DOC+CDDP+5-FU) Therapy led to Curative Resection in a Patient with Advanced Esophageal Carcinoma after the failure of CF Therapy. *J Oncol Res Treat.* 2(1), 2018
5. ○ Miuma S, Hidaka M, Takatsuki M, Natsuda K, Soyama A, Miyaaki H, Kanda Y, Tamada Y, Shibata H, Ozawa E, Taura N, Eguchi S, Nakao K: Current characteristics of hemophilia patients co-infected with HIV/HCV in Japan. *Exp Ther Med.* 15(2): 2148-2155, 2018

【遠藤知之】

1. Endo T, Goto H, Miyashita N, Ara T, Kasahara K, Okada K, Shiratori S, Sugita J, Onozawa M, Hashimoto D, Nakagawa M, Kahata K, Fujimoto K, Kondo T, Hashino S, Houkin K, Teshima T. The prevalence of cerebral microbleeds in HIV-infected hemophilia patients. *J AIDS Clin Res,* 2017, 8:11.

DOI: 10.4172/2155-6113.1000747

【三田英治】

1. Hasegawa H, Nagata Y, Sakakibara Y, Miyake M, Mori K, Masuda N, Mano M, Nakazuru S, Ishida H, Mita E. reast metastasis from rectal cancer with BRAF V600E mutation: a case report with a review of the literature.
2. Clin J Gastroenterol. 2019 Sep 3. doi: 10.1007/s12328-019-01035-0.
3. Kawaguchi T, Komori A, Fujisaki K, Nishiguchi S, Kato M, Takagi H, Tanaka Y, Notsumata K, Mita E, Nomura H, Shibato M, Takaguchi K, Hattori T, Sata M, Koike K. Itrombopag enables initiation and completion of pegylated interferon/ribavirin therapy in Japanese HCV-infected patients with chronic liver disease and thrombocytopenia. xp Ther Med. 2019 Jul;18(1):596-604.
4. ○ Ishida H, Ishihara A, Tanaka S, Iwasaki T, Hasegawa H, Akasaka T, Sakakibara Y, Nakazuru S, Uehira T, Shirasaka T, Mita E. Favorable outcome with direct-acting antiviral treatment in hepatitis C patients coinfecting with HIV. Hepatol Res. 2019 Sep;49(9):1076-1082.
5. Iwasaki T, Akasaka T, Sakakibara Y, Nakazuru S, Ishida H, Mita E. Identification of retrograde peristalsis determines the afferent limb during double-balloon ERCP: the tidal wave sign. Endoscopy. 2019 Jun;51(6):E141-E142.
6. ○ Takehara T, Sakamoto N, Nishiguchi S, Ikeda F, Tatsumi T, Ueno Y, Yatsuhashi H, Takikawa Y, Kanda T, Sakamoto M, Tamori A, Mita E, Chayama K, Zhang G, De-Oertel S, Dvory-Sobol H, Matsuda T, Stamm LM, Brainard DM, Tanaka Y, Kurosaki M. Efficacy and safety of sofosbuvir-velpatasvir with or without ribavirin in HCV-infected Japanese patients with decompensated cirrhosis: an open-label phase 3 trial J Gastroenterol. 2019 Jan;54(1):87-95.

【四柳 宏】

1. Koga M, Lim LA, Ogishi M, Satoh H, Kikuchi T, Adachi E, Sugiyama R, Kiyohara T, Suzuki R, Muramatsu M, Koibuchi T, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H. Comparison of clinical features of hepatitis A in people living with HIV between pandemic in 1999-2000 and that in 2017-2018 in a metropolitan area of Japan. Jpn J Infect Dis. 2019 Oct 31. doi: 10.7883/yoken.JJID.2019.275. [Epub ahead of print]
2. Koibuchi T, Koga M, Kikuchi T, Horikomi T, Kawamura Y, Lim LA, Adachi E, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H. Prevalence of hepatitis A immunity and decision-tree analysis among HIV-infected men

who have sex with men, in Tokyo. Clin Infect Dis. 2019 Aug 26. pii: ciz843. doi: 10.1093/cid/ciz843. [Epub ahead of print]

3. Ogishi M, Yotsuyanagi H. Quantitative Prediction of the Landscape of T Cell Epitope Immunogenicity in Sequence Space. Front Immunol. 2019 Apr 16;10:827. doi: 10.3389/fimmu.2019.00827. eCollection 2019.
4. Sato H, Adachi E, Lim LA, Koga M, Koibuchi T, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H. CD4/CD8 ratio predicts the cellular immune response to acute hepatitis C in HIV-coinfected adults. J Infect Chemother. 2019 Apr 16. pii: S1341-321X(19)30094-7. doi: 10.1016/j.jiac.2019.04.001. [Epub ahead of print]
5. Ikeda H, Watanabe T, Matsumoto N, Hiraishi T, Nakano H, Noguchi Y, Hattori N, Shigefuku R, Yamashita M, Nakahara K, Matsunaga K, Okuse C, Yotsuyanagi H, Tanaka A, Suzuki M, Itoh F. Daclatasvir and asunaprevir improves health-related quality of life in Japanese patients infected with hepatitis C virus. JGH Open. 2, 87-92. 2018.

【瀧永博之】

1. Yanagawa Y, Arisaka T, Kawai S, Tsukui-Nakada K, Fukushima A, Hiraishi H, Chigusa Y, Gatanaga H, Oka S, Nozaki T, Watanabe K. Acute amebic colitis triggered by colonoscopy: exacerbation of asymptomatic chronic infection with Entamoeba histolytica accompanied by dysbiosis. American Journal of tropical Medicine and Hygiene (in press)
2. Suzuki T, Uemura H, Yanagawa Y, Mizushima D, Aoki T, Watanabe K, Tanuma J, Tsukada K, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S. Successful treatment for Kaposi sarcoma inflammatory cytokine syndrome in a severe D4+ lymphocytopenic HIV patient. AIDS 2019 Vol.33 (1801-1802)
3. Chikata T, Paes W, Akahoshi T, Partridge T, Murakoshi H, Gatanaga H, Ternette N, Oka S, Borrow P, Takiguchi M. Identification of immunodominant HIV-1 epitopes presented by HLA-C*12:02, a protective allele, using an immunopeptidomics approach. Journal of Virology 2019 Vol.93 (17)
4. Kulkarni S, Lied A, Kulkarni V, Rucevic M, Martin MP, Walker-Sperling V, Anderson SK, Ewy R, Singh S, Nguyen H, McLaren PJ, Viard M, Naranbhai V, Zou C, Lin Z, Gatanaga H, Oka S, Takiguchi M, Thio CL, Margolick J, Kirk GD, Goedert JJ, Hoots WK, Deeks SG, Haas DW, Michael N, Walker B, Le Gall S, Chowdhury FZ, Yu XG, Carrington M. CCR5AS lncRNA variation differentially regulates CCR5, influencing HIV disease outcome. Nature

Immunology 2019 Vol.20 (1555)

5. Matsunaga A, Oka M, Iijima K, Shimura M, Gatanaga H, Oka S, Ishizaka Y. A quantitative system for monitoring blood-circulating viral protein R of human immunodeficiency virus-1 detected a possible link with pathogenetic indices. AIDS Research Human Retroviruses 2019 Vol.35 (660-663)

【竹谷英之】

1. oto, M., N. Haga and H. Takedani (2019). "Physical activity and its related factors in Japanese people with haemophilia." Haemophilia 25(4): e267-e273.
2. Kearney, S., L. J. Raffini, T. P. Pham, X. Y. Lee, S. von Mackensen, A. Landorph, H. Takedani and J. Oldenburg (2019). "Health-related quality-of-life and treatment satisfaction of individuals with hemophilia A treated with turoctocog alfa pegol (N8-GP): a new recombinant extended half-life FVIII." Patient Preference Adherence 13: 497-513.
3. Nagao, A., N. Suzuki, H. Takedani, N. Yamasaki, Y. Chikasawa, A. Sawada, T. Kanematsu, M. Nojima, S. Higasa, K. Amano, K. Fukutake, T. Fujii, T. Matsushita and T. Suzuki (2019). "Ischaemic events are rare, and the prevalence of hypertension is not high in Japanese adults with haemophilia: First multicentre study in Asia." Haemophilia 25(4): e223-e230.
4. Shirayama, R., H. Takedani, Y. Chikasawa, A. Ishiguro, M. Ishimura, K. Isobe, M. Uchiba, Y. Ogata, H. Kakuda, K. Kusuhara and A. Shirahata (2019). "Perioperative safety and haematostatic efficacy of a new bypassing agent pd-FVIIa/FX (Byclot) in haemophilia patients with high-responding type inhibitors." Blood Coagul Fibrinolysis 30(8): 385-392.
5. Hirose, J., H. Takedani, M. Nojima and T. Koibuchi (2018). "Risk factors for postoperative complications of orthopedic surgery in patients with hemophilia: Second report." J Orthop 15(2): 558-562.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

なし