

肝炎及びその他の合併症管理・医療連携

研究分担者

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

研究協力者

岡 慎一 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

菊池 嘉 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

照屋 勝治 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

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

田沼 順子 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

渡辺 恒二 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

青木 孝弘 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

水島 大輔 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

柳川 泰昭 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

上村 悠 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

安藤 尚克 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

塩尻 大輔 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

源河いくみ 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

矢崎 博久 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

中本 貴人 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

土屋 亮人 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

林田 庸総 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

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

池田 和子 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

大杉 福子 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

杉野 祐子 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

谷口 紅 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

鈴木ひとみ 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

栗田あさみ 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

岩田まゆみ 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

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

木村 聡太 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

霧生 瑤子 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

長島 和恵 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

阿部 好美 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

高野 操 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

小形 幹子 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 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 消化器内科
桂川 陽三	国立国際医療研究センター 整形外科
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

同意が得られた薬害被害者のPMDAに申請されている「健康状態報告書」と「生活状況報告書」がACCに届くことになった。その薬害被害者に対し電話にてヒアリングを行い、支援団体と医療機関とともに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ている。2017年4月から2021年12月までにACC救済医療室は261名の薬害被害者にヒアリングを行い、そのうち135名に対し何らかの病病連携を実施した。虚血性心疾患のスクリーニング研究には66名が登録し、循環器科の判断で8名に冠動脈造影CTが推奨された。いずれの症例も以前の虚血性心疾患スクリーニング研究で要注意とされた症例であるため、毎年すべての薬害症例にスクリーニングをする必要はないが、一度は行っておく必要があることが示唆された。

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、個々の感染被害者がそれぞれ独特な病態にある。PMDA資料に基づき感染被害者に対する個別救済を遂行し、肝炎及びその他の合併症管理に必要な医療連携を模索し構築する。

B. 研究方法

「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。「薬害エイズ血友病における虚血性心疾患スクリーニングの確立」については、平成30年11月19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。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。患者個人情報に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

2017年4月から2021年12月までにACC救済医

療室が病病連携を行った135症例の相談内容の内訳は、血友病関連内科系が19例、血友病性関節症が22例、抗HIV療法関連が15例、肝炎・肝硬変・肝疾患その他14件であった。肝移植適応検討症例は10例で、そのうち脳死肝移植実施が2例、登録が2例、登録準備が1例、適応外が5例だった。肝細胞癌への重粒子線治療の適応を検討した症例が7例、うち6例が治療を受け、適応外が1例であった(図1)。

虚血性心疾患のスクリーニング研究には70名が登録、69名に冠動脈造影CTが行われ中等度以上の狭窄が6名で疑われ、3名で冠動脈造影を行い1名に高度狭窄が指摘されPCIが実施された。2名は心筋シンチで虚血ナシと診断された(図2)。

D. 考察

病病連携事業の解析からも、肝疾患への対応が依然として大きな課題であることがわかり、引き続き病病連携への支援が必要であることがわかった。虚血性心疾患スクリーニングで、高度狭窄が1名に見つかった。一回目の先行研究で中等度以上の狭窄を認め治療介入されていない症例であり、少なくとも一回の冠動脈CTによるスクリーニングが薬害血友病患者には推奨されると考えられた。

E. 結論

薬害被害者の肝疾患への対応は依然として大きな課題である。薬害被害者への冠動脈CTなどによる虚血性心疾患のスクリーニングが推奨される。

No	相談年	年齢	相談経路	Child-Pugh	HIV・肝不全以外の合併症	転帰
						(2021年12月末現在)
1	2018	50代	PMDA	A	肝細胞癌	肝機能により適応外
2	2018	40代	ACC併診	A	胆管細胞癌の既往	肝機能により適応外
3	2018	30代	PMDA	B		肝機能により適応外
4	2018	60代	PMDA	C	大動脈弁狭窄症 糖尿病、腎不全(維持透析)	重症心疾患により適応外
5	2018	60代	PMDA	C	脾摘後、頭蓋内出血既往	脳死肝移植(実施)
6	2019	60代	PMDA	C	腎不全(維持透析)	脳死肝腎同時移植(実施)
7	2020	50代	ACC通院中	B	感染性心内膜炎既往、心雑音	脳死肝移植登録(待機中)
8	2020	30代	PMDA	B	糸球体硬化症疑い	脳死肝移植登録(待機中)
9	2021	50代	PMDA	C	狭心症、糖尿病、慢性腎臓病	脳死肝移植登録予定
10	2021	60代	ACC通院中	B	肝細胞癌、不整脈	肝細胞癌*により適応外

*ミラノ基準に合致せず

図1 肝移適応検討例

2017年4月-2021年12月に検討した10例の現状(2021年12月末現在)
 脳死肝移植: 実施2例、登録2例、登録準備1例、適応外5例
 生体肝移植: 0例

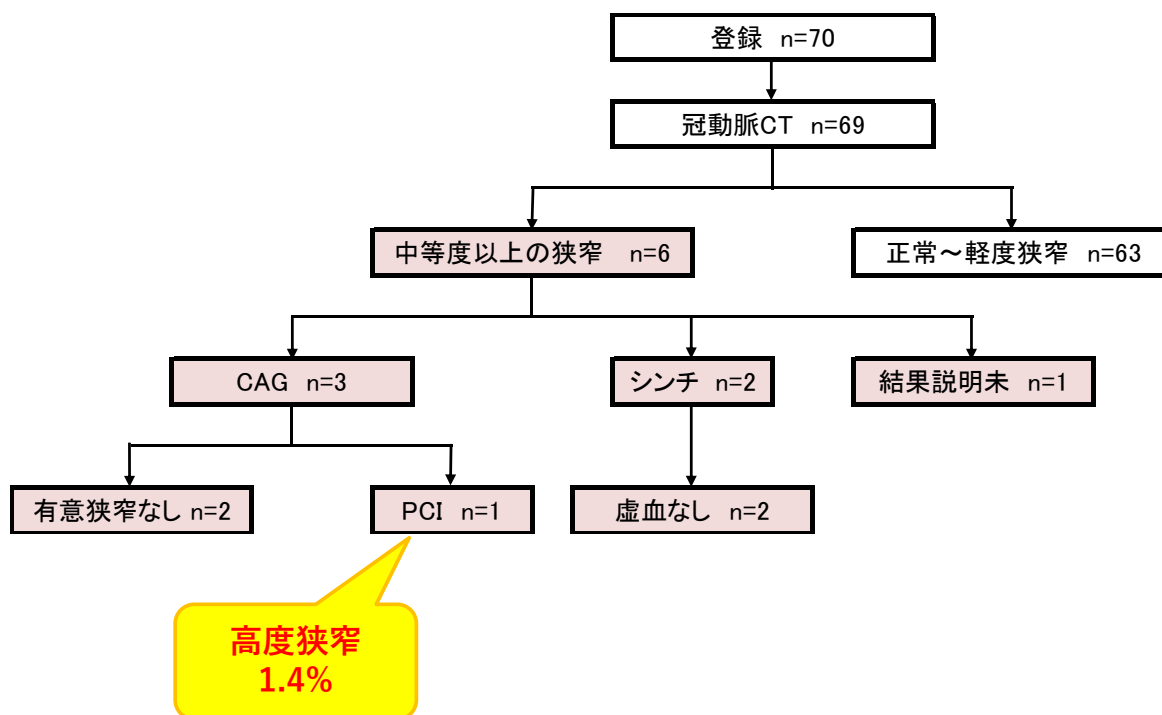


図2 虚血性心疾患スクリーニング研究

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Watanabe K, Yanagawa Y, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S. Performance of an enzyme-linked immunosorbent-based serological assay for *Entamoeba histolytica*: Comparison with an indirect immunofluorescence assay using stored frozen samples. *Journal of Infection and Chemotherapy* 27:736-739,2021
2. Maeda K, Higashi-Kuwata N, Kinoshita N, Kutsuna S, Tsuchiya K, Hattori SI, Matsuda K, Takamatsu Y, Gatanaga H, Oka S, Sugiyama H, Ohmagari N, Mitsuya H. Neutralization of SARS-CoV-2 with IgG from COVID-19-convalescent plasma. *Scientific Reports* 11:5563,2021
3. Matsuda K, Kobayakawa T, Kariya R, Tsuchiya K, Ryu S, Tsuji K, Ishii T, Gatanaga H, Yoshimura K, Okada S, Hamada A, Mitsuya H, Tamamuta H, Maeda K. A therapeutic strategy to combat HIV-1 latently infected cells with a combination of latency-reversing agents containing DAG-lactone PKC activators. *Frontiers in Microbiology* 12:636276,2021
4. Aoki T, Mizushima D, Takano M, Ando N, Uemura H, Yanagawa Y, Watanabe K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S. Efficacy of Ig ceftriaxone monotherapy compared to dual therapy with azithromycin or doxycycline for treating extragenital gonorrhoea among men who have sex with men. *Clinical Infectious Diseases* 73:1452-1458,2021
5. Ando N, Mizushima D, Takano M, Mitobe M, Miyake H, Yokoyama K, Sadamasu K, Aoki T, Watanabe K, Uemura H, Yanagawa Y, Gatanaga H, Oka S. High prevalence of circulating dual-class resistant *Mycoplasma genitalium* in asymptomatic MSM in Tokyo, Japan. *JAC Antimicrobial Resistance* 3:dlab091,2021
6. Ando N, Nishijima T, Mizushima D, Inaba Y, Kawasaki Y, Kikuchi Y, Oka S, Gatanaga H*. Long-term weight gain after initiating combination antiretroviral therapy in treatment-naïve Asian people living with human immunodeficiency virus. *International Journal of Infectious Diseases* 110:21-28,2021
7. Kuse N, Murakoshi H, Akahoshi T, Chikata T, James KL, Gatanaga H, Rowland-Jones SL, Oka S, Takiguchi M. Collaboration of a detrimental HLA-

B*35:01 allele with HLA-A*24:02 in co-evolution of HIV-1 with T cells leading to poorer clinical outcomes. *Journal of Virology* 95:e0125921,2021

8. Shiojiri D, Mizushima D, Takano M, Watanabe K, Ando N, Uemura H, Yanagawa Y, Aoki T, Tanuma J, Tsukada K, Teruya K, Kikuchi Y, Gatanaga H, Oka S. Anal human papillomavirus infection and its relationship with abnormal anal cytology among MSM with or without HIV infection in Japan. *Scientific Reports* 11:19257,2021
9. Maeda K, Amano M, Uemura Y, Tsuchiya K, Matsushima T, Noda K, Shimizu Y, Fujiwara A, Takamatsu Y, Ichikawa Y, Nishimura H, Kinoshita M, Matsumoto S, Gatanaga H, Yoshimura K, Oka SI, Mikami A, Sigiura W, Sato T, Yoshida T, Shimada S, Mitsuya H. Correlates of neutralizing/SARS-CoV-2-S1-binding antibody response with adverse effects and immune kinetics in BNT162b2-vaccinated individuals. *Scientific Reports* 11:22848,2021

2. 学会発表

1. 湯永博之. 「世界3大感染症(エイズ、結核、マラリア)の潜在性感染症」HIV/AIDSの流行排除に向けた新しい治療戦略 第95回日本感染症学会学術講演会 2021年5月 横浜
2. 安藤尚克、水島大輔、横山敬子、貞升健志、湯永博之、岡慎一. 無症候のMen who sex with men (MSM)における *Mycobacterium genitalium* (MG)の有病率と耐性率 第95回日本感染症学会学術講演会 2021年5月 横浜
3. 渡辺恒二、柳川泰昭、青木孝弘、水島大輔、湯永博之、菊池嘉、岡慎一. 血清抗体を用いた無症候性赤痢アメーバ感染スクリーニングに関する検討 第70回日本感染症学会東日本地方会学術集会 2021年10月 東京
4. 湯永博之. 「個別化治療時代のART選択」Bench to real World ~基礎データから考える個別化治療~ 第35回日本エイズ学会学術講演会 2021年11月 東京
5. 湯永博之. テノホビルの臨床的意義 ~ HIVの臨床現場における研究成果に基づき再考~ 第35回日本エイズ学会学術講演会 2021年11月東京
6. 塩尻大輔、水島大輔、湯永博之、岡慎一. 「PrEPとSTI」民間クリニックにおけるTelePrEP(オンラインPrEP)の実装モデルと実態評価 第35回日本エイズ学会学術講演会 2021年11月 東京
7. 松田幸樹、小早川拓也、刈谷龍昇、土屋亮人、劉晶榮、辻耕平、石井貴大、湯永博之、吉村和久、岡田誠治、濱田哲暢、満屋裕明、玉村啓和、前田賢次. DAG-lactone骨格を有するPKC活性化剤を含むLRAの併用によるHIV-1潜伏感染細胞

- 治療戦略 第 35 回日本エイズ学会学術講演会
2021 年 11 月 東京
8. 岩田まゆみ、大金美和、大杉福子、栗田あさみ、鈴木ひとみ、谷口紅、杉野祐子、小松賢亮、木村聡太、池田和子、上村悠、田沼順子、湯永博之、菊池嘉、岡慎一. 薬害 HIV 感染血友病等患者の家族による支援継続への課題抽出と支援検討 第 35 回日本エイズ学会学術講演会 2021 年 11 月 東京
 9. 関由起子、大金美和、大杉福子、谷口紅、鈴木ひとみ、栗田あさみ、杉野祐子、久地井寿哉、岩野友里、柿沼章子、池田和子、田沼順子、湯永博之、岡慎一、藤谷順子. 薬害 HIV 感染血友病等患者への生活全体を包括する支援における HIV コーディネーターナースの役割 第 35 回日本エイズ学会学術講演会 2021 年 11 月 東京
 10. 大金美和、大杉福子、岩田まゆみ、栗田あさみ、鈴木ひとみ、谷口紅、杉野祐子、霧生瑤子、木村聡太、小松賢亮、池田和子、上村悠、田沼順子、湯永博之、菊池嘉、岡慎一、藤谷順子. 薬害 HIV 感染血友病等患者への外来における HIV コーディネーターナース (CN) の活動調査 第 35 回日本エイズ学会学術講演会 2021 年 11 月 東京
 11. 上村悠、小泉吉輝、中本貴人、安藤尚克、柳川泰昭、水島大輔、青木孝弘、渡辺恒二、田沼順子、塚田訓久、照屋勝治、湯永博之、菊池嘉、岡慎一. 当院における HIV・HCV 重複感染者の C 型肝炎ウイルス治療後の再感染 第 35 回日本エイズ学会学術講演会 2021 年 11 月 東京
 12. 塩尻大輔、水島大輔、北村浩、中本貴人、安藤尚克、出口佳美、首藤真由美、湯永博之、岡慎一. ヒトパピローマウイルスに起因する肛門擦過細胞陽性例に対し拡大肛門鏡検査を用いた肛門管上皮内腫瘍の診断に関する研究 第 35 回日本エイズ学会学術講演会 2021 年 11 月 東京
 13. 長島浩二、増田純一、熊木絵美、小林瑞季、霧生瑤子、古谷貴人、柳川泰昭、水島大輔、田沼順子、照屋勝治、湯永博之、塚田訓久、寺門浩之、菊池嘉、岡慎一. ドルテグラビル/ラミブジン 2 剤療法の使用経験 第 35 回日本エイズ学会学術講演会 2021 年 11 月 東京
 14. 中村やよい、田沼順子、大金美和、池田和子、岩丸陽子、塚田訓久、照屋勝治、湯永博之、菊池嘉、岡慎一. 初診から初回抗 HIV 療法導入までの期間とそのウイルス学的効果に関する検討 第 35 回日本エイズ学会学術講演会 2021 年 11 月 東京
 15. 安藤尚克、水島大輔、稲葉洋介、川崎洋平、青木孝弘、上村悠、塩尻大輔、柳川泰昭、渡辺恒二、西島健、塚田訓久、田沼順子、照屋勝治、菊池嘉、湯永博之、岡慎一. 未治療 HIV 感染アジア人における ART 開始後の体重増加 第 35 回日本エイズ学会学術講演会 2021 年 11 月 東京
 16. Hieu Tran、Kiyoto Tsuchiya、T sunefusa Hayashida、Takahito Furuya、Junichi Masuda、Yoshimi Kikuchi、Hiroyuki Gatanaga、Shinichi Oka. Monitoring og pre-exposure prophylaxis (PrEP) in Japanese men who have sex with men (MSM) 第 35 回日本エイズ学会学術講演会 2021 年 11 月 東京
 17. 菊地正、西澤雅子、小島潮子、大谷眞智子、椎野禎一郎、俣野哲朗、佐藤かおり、豊嶋崇徳、伊藤俊広、林田庸総、湯永博之、岡慎一、古賀道子、長島真美、貞升健志、近藤真規子、宇野俊介、谷口俊文、猪狩英俊、寒川整、中島秀明、吉野友祐、堀場昌英、茂呂寛、渡邊珠代、蜂谷敦子、今橋真弓、松田昌和、重見麗、岡崎玲子、岩谷靖雅、横幕能行、渡邊大、阪野文哉、森治代、藤井輝久、高田清式、中村麻子、南留美、山本政弘、松下修三、饒平名聖、健山正男、藤田次郎、杉浦互、吉村和久. 国内新規診断未治療 HIV 感染者・AIDS 患者における薬剤耐性 HIV-1 の動向 第 35 回日本エイズ学会学術講演会 2021 年 11 月 東京
 18. 宇野俊介、菊地正、林田庸総、今橋真弓、南留美、古賀道子、寒川整、渡邊大、藤井輝久、健山正男、松下修三、吉野友祐、遠藤知之、堀場昌英、谷口俊文、猪狩英俊、吉田繁、豊嶋崇徳、中島秀明、横幕能行、岩谷靖雅、蜂谷敦子、湯永博之、吉村和久、杉浦互. E157Q 変異を有する未治療 HIV-1 感染者におけるインテグラーゼ阻害薬をキードラッグとした抗 HIV 薬開始後の臨床経過 第 35 回日本エイズ学会学術講演会 2021 年 11 月 東京
 19. 水島大輔、高野操、上村悠、柳川泰昭、青木孝弘、湯永博之、菊池嘉、岡慎一. HIV 非感染 MSM コホートにおける PrEP に関する報告 第 35 回日本エイズ学会学術講演会 2021 年 11 月 東京
 20. 水島大輔、塩尻大輔、上村悠、塚田訓久、湯永博之、菊池嘉、岡慎一. 自己判断で PrEP を開始したが、実際は HIV 陽性であったため薬剤耐性となった症例 第 35 回日本エイズ学会学術講演会 2021 年 11 月 東京
 21. 青木孝弘、水島大輔、高野操、柳川泰昭、渡辺恒二、湯永博之、菊池嘉、岡慎一. 非 HIV 感染男性同性愛者コホートにおける新規 HIV 感染者の検討 第 35 回日本エイズ学会学術講演会 2021 年 11 月 東京
 22. 中本貴人、塚田訓久、塩尻大輔、安藤尚克、上村悠、柳川泰昭、水島大輔、青木孝弘、渡辺恒二、田沼順子、照屋勝治、湯永博之、菊池嘉、岡慎一. 本邦 HIV 感染者の COVID-19 の臨床像 第 35 回日本エイズ学会学術講演会 2021 年 11 月 東京
 23. 近田貴敬、Wayne Paes、Tom Partridge、湯永博之、岡慎一、Nicola Ternette、Persephone Borrow、滝口雅文. LC-MS/MS を用いたペプチドミ

クス法による HLA-C*14:02/14:03 拘束性 T 細胞エピトープの同定とその機能解析 第 35 回日本エイズ学会学術講演会 2021 年 11 月 東京

24. Yu Zhang、Nozomi Kuse、Takayuki Chikata、Hayato Murakoshi、Hiroyuki Gatanaga、Shinichi Oka、Masafumi Takiguchi. Identification and characterization of HIV-1-specific CD8+ T cell epitopes presented by a protective allele HLA-B*67:01 第 35 回日本エイズ学会学術講演会 2021 年 11 月東京
25. 林田庸総、土屋亮人、高野操、青木孝弘、湯永博之、菊池嘉、健山正男、岩橋恒太、金子典代、岡慎一。郵送検査を想定した乾燥ろ紙血による HIV 検査の性能の検討 第 35 回日本エイズ学会学術講演会 2021 年 11 月 東京
26. 川戸美由紀、三重野牧子、橋本修二、大金美和、岡慎一、岡本学、湯永博之、福武勝幸、日笠聡、八橋弘。血液製剤による HIV 感染者の調査成績 第 2 報 HIV・血友病以外の傷病の通院状況 第 35 回日本エイズ学会学術講演会 2021 年 11 月 東京
27. 白阪琢磨、橋本修二、川戸美由紀、大金美和、岡本学、湯永博之、日笠聡、福武勝幸、三重野牧子、八橋弘、岡慎一。血液製剤による HIV 感染者の調査成績第 1 報 健康状態と生活状況の概要 第 35 回日本エイズ学会学術講演会 2021 年 11 月 東京
28. 小林瑞季、熊木絵美、霧生彩子、古谷貴人、長島浩二、増田純一、田沼順子、照屋勝治、湯永博之、塚田訓久、寺門浩之、菊池嘉、岡慎一。未治療 HIV 感染症患者の医薬品・サプリメントの年代別の使用状況および抗 HIV 薬との相互作用に関する調査 第 35 回日本エイズ学会学術講演会 2021 年 11 月 東京
29. 古谷貴人、堀真悠子、増田純一、土屋亮人、湯永博之、菊池嘉、寺門浩之、岡慎一。血漿中における cabotegravir を含めたインテグラーゼ阻害薬の同時アッセイ系の構築 第 35 回日本エイズ学会学術講演会 2021 年 11 月 東京

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