

血液凝固因子製剤による HIV 感染被害者の 長期療養体制の整備に関する患者参加型研究

研究分担者

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

研究協力者

原田 裕子 北海道大学病院・リハビリテーション部
由利 真 北海道大学病院・リハビリテーション部
土谷 晃子 北海道大学病院・HIV 診療支援センター
渡部 恵子 北海道大学病院・医科外来ナースセンター
武内 阿味 北海道大学病院・医科外来ナースセンター

研究要旨

北海道内の血液凝固因子製剤による HIV 感染被害者を対象に、長期療養体制整備の一環として、HCV 感染症の評価、リハビリ検診、各種合併症のスクリーニングを施行した。HCV 感染症に関しては、2 名以外は SVR を達成していたが、肝硬変による肝移植登録者が 2 名、肝癌発症例が 1 例いた。リハビリ検診会は、2018 年度より毎年行ってきたが、2020 年度は COVID-19 感染拡大に対応して個別検診として行った。運動機能測定結果では、半数以上が運動器不安定症の範疇だったが、経年的な検討では、運動機能が改善している症例も認められた。合併症スクリーニングとして、2019 年度に PET-CT、2020 年度に冠動脈 CT を施行したが、いずれも病変がみつかった症例がいた。HIV 感染症および血友病を基礎疾患にもつ薬害 HIV 感染被害者に対しては、悪性腫瘍、冠動脈疾患などへの対応やリハビリテーション継続の重要性が明らかとなった。

A. 研究目的

1. HCV/HIV 重複感染合併血友病患者の HCV 感染症の状態を把握することにより適切な治療に結びつける。
2. HIV 感染血友病患者の身体機能及び ADL の現状を把握し、運動機能の維持としてのリハビリテーションの有効性を検討する。
3. HIV 感染血友病患者における合併症（悪性腫瘍・冠動脈疾患）のスクリーニングを行いその有病率を把握する。

B. 研究方法

1. 北海道内の薬害 HIV 感染被害者の HCV 感染症の状態および診療状況につき、行政（北海道）を

通じて診療施設にアンケート調査を行った。不明な内容に関しては、さらに各施設の担当者に問い合わせた。また、北海道内の薬害 HIV 感染被害者に対して 2 泊 3 日での肝検診を周知した。さらに、HCV バイオマーカーの研究に参加し、IRB 申請の後、患者検体を東京大学医科学研究所に送付した。

2. 当院にてリハビリ検診会を開催し、北海道内の薬害 HIV 感染被害者の運動機能を評価した。なお 2020 年度は、COVID-19 感染拡大により検診会は開催せず、個別検診をおこなった。

<身体機能評価項目>

- ・関節可動域（ROM・T）
- ・徒手筋力テスト（MMT）
- ・握力

- ・ 四肢周径
- ・ 10 m 歩行（歩行速度＋加速度計評価）
- ・ 開眼片脚起立時間
- ・ Timed up-and-go test (TUG)
- ・ ADL 聞き取り

＜測定結果評価＞

- ・ 関節可動域は、伸展角度 - 屈曲角度とし、厚生労働省の平成 15 年身体障害者認定基準に基づき分類した。
- ・ 10m 歩行は、厚生労働省のサルコペニアの基準に基づいて評価した。
- ・ 運動器不安定症は、日本整形外科学会の運動器不安定症機能評価基準に基づいて評価した。

＜アンケート調査＞

- ・ 患者にアンケートをおこない、検診回および個別健診の満足度や感想について調査した。

＜検診結果解説動画作成＞

- ・ リハビリ検診会の全体の結果を説明する動画を作成し患者に公開した。

3. 北海道内の HIV 感染血友病患者を対象とした検診事業として、2019 年度に PET-CT、2020 年度に冠動脈 CT を施行した。

（倫理面への配慮）

データの収集に際して、インフォームドコンセントのもと、被検者の不利益にならないように万全の対策を立てた。データ解析の際には匿名性を保持し、データ管理に関しても秘匿性を保持した。

C. 研究結果

1. HCV 評価

北海道の薬害 HIV 感染被害者は 33 名いるが、2 名が未感染、29 名がすでに抗 HCV 療法にて HCV が排除されていた。HCV が未排除の 2 名は、1 名が肝移植待機中で移植後に抗 HCV 療法を施行予定となっていた。1 名は 2 週間毎の定期的な通院が難しいとのことで、患者の同意が得られず抗 HCV 療法が未導入となっていた。また、HCV 排除後の患者の中でも肝硬変の進行により脳死肝移植に登録している症例が 1 例いた。また、1 名が肝細胞癌の再発に対してラジオ波焼灼療法（RFA）や重粒子線による治療を受けており、今後肝移植も検討している。

肝検診の案内を道内の対象者に周知したが、すでに HCV が排除されている症例が多く、入院での肝検診希望者はいなかった。

HCV バイオマーカー研究に関しては、IRB の承認を得て、対象患者 22 名全例の血液検体を採取して東京大学医科学研究所に送付した。

2. リハビリ検診

＜2018 年度リハビリ検診会＞

- ・ 開催日：平成 30 年 10 月 20 日（土）
- ・ 場所：北海道大学病院リハビリテーション部 運動訓練室
- ・ 参加患者人数：14 名（38 才～ 67 才）

＜2019 年度リハビリ検診会＞

- ・ 開催日：令和元年 10 月 19 日（土）
- ・ 場所：北海道大学病院リハビリテーション部 運動訓練室
- ・ 参加患者人数：15 名（39 才～ 68 才）

＜2020 年度個別リハビリ検診＞

- ・ 開催時期：令和 2 年 9 月～令和 3 年 2 月
- ・ 場所：北海道大学病院リハビリテーション部 心臓リハビリテーション室
- ・ 参加患者人数：12 名（40 才～ 69 才）

＜身体機能測定結果のまとめ＞

3 年間で参加患者 20 名の身体機能の測定結果を示す。なお、複数回参加している患者の関節可動域制限、徒手筋力テスト、関節痛の結果は、直近のデータを記載した。関節可動域では特に足関節と肘関節の障害が強く、可動域が正常な症例は半数以下であった。一方、肩関節、股関節は約 80% の症例で可動域が正常範囲であった（図 1）。徒手筋力テストでは、足関節、股関節、膝関節など下肢の筋力低下が目立ったが、肩関節、肘関節など上肢の筋力低下は軽度であった（図 2）。関節痛は足関節で特に強く、半数以上が疼痛を自覚し、安静時の痛みを訴える症例が 2 例、日常動作時の肘関節の痛みを訴える症例が 2 例あった（図 3）。握力は、3 年間とも平均が 30kg 程度であり、厚労省の 2017 年の年齢別統計の 50 - 54 歳（46.57 kg）、55-59 歳（45.18kg）に比し有意に低下していた。10m 歩行の 3 年間の年次推移を図 4 に示す。ほぼ全例が屋外歩行でも自立できる範囲であり 3 年間で大きな変化はみられなかった。また、TUG でもほとんどの症例が運動器不安定基準の 11 秒以下であり、転倒リスクは低いという結果であった（図 5）。しかしながら、開眼片脚立位時間は運動器不安定基準の 15 秒以下の症例が多く認められ、転倒リスクが高いという結果であった（図 6）。TUG および開眼片脚立位時間から評価した運動器不安定症（ロコモティブシンドローム）機能評価の年次推移を図 7 に示す。2018 年より 3 年連続参加されている 7 名の経時的変化は、全例で身体機能は維持または改善していた。

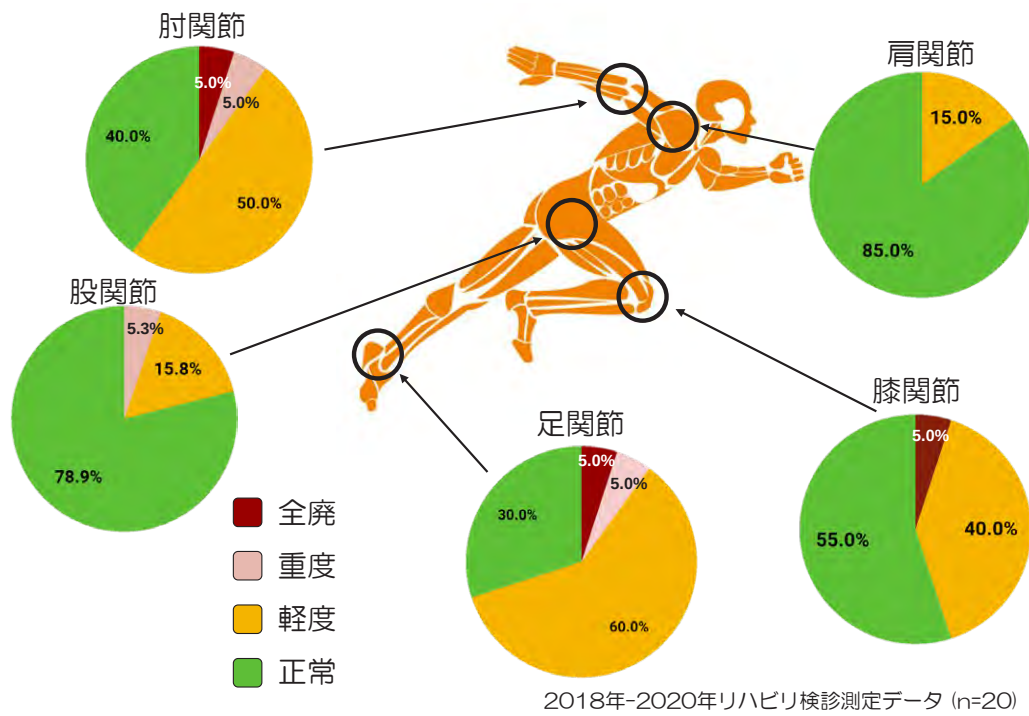


図 1 関節可動域制限

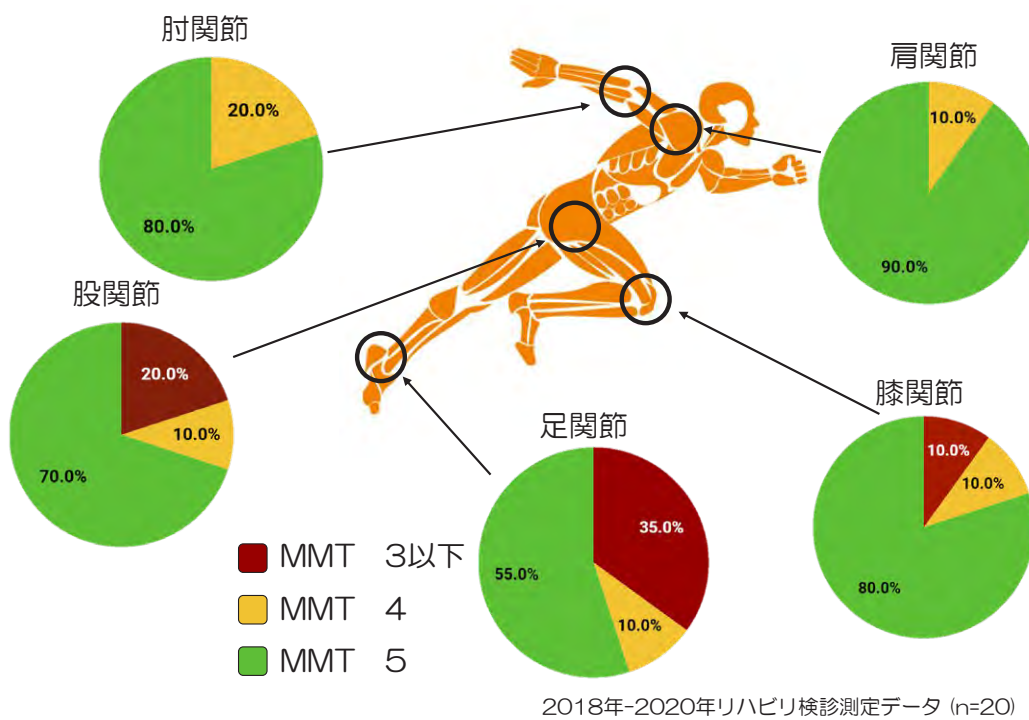
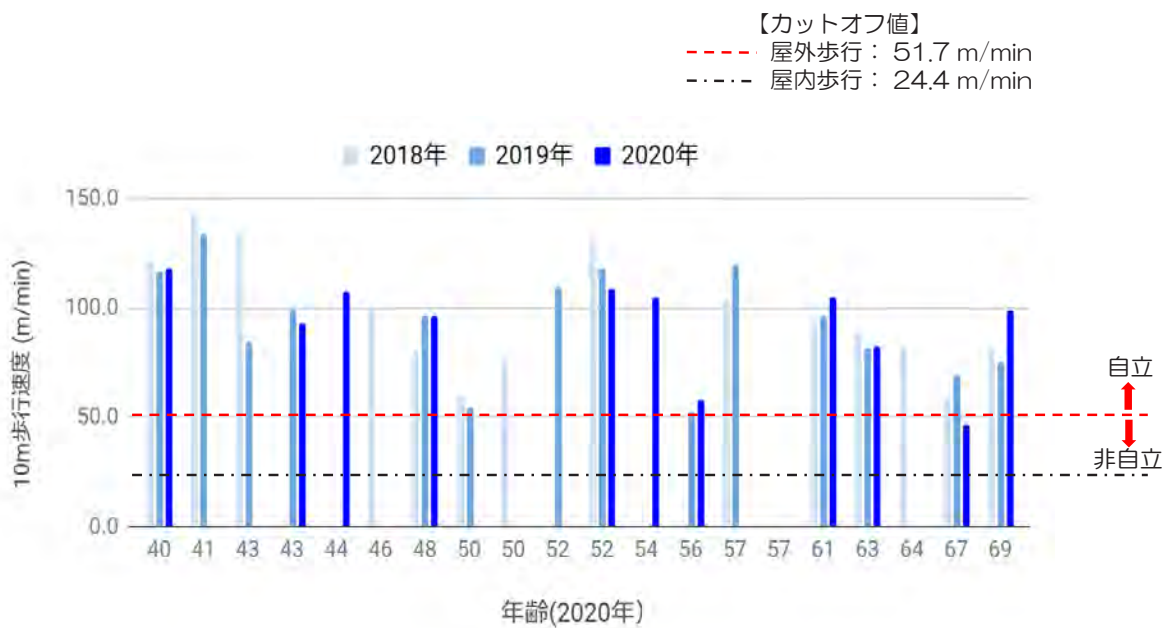
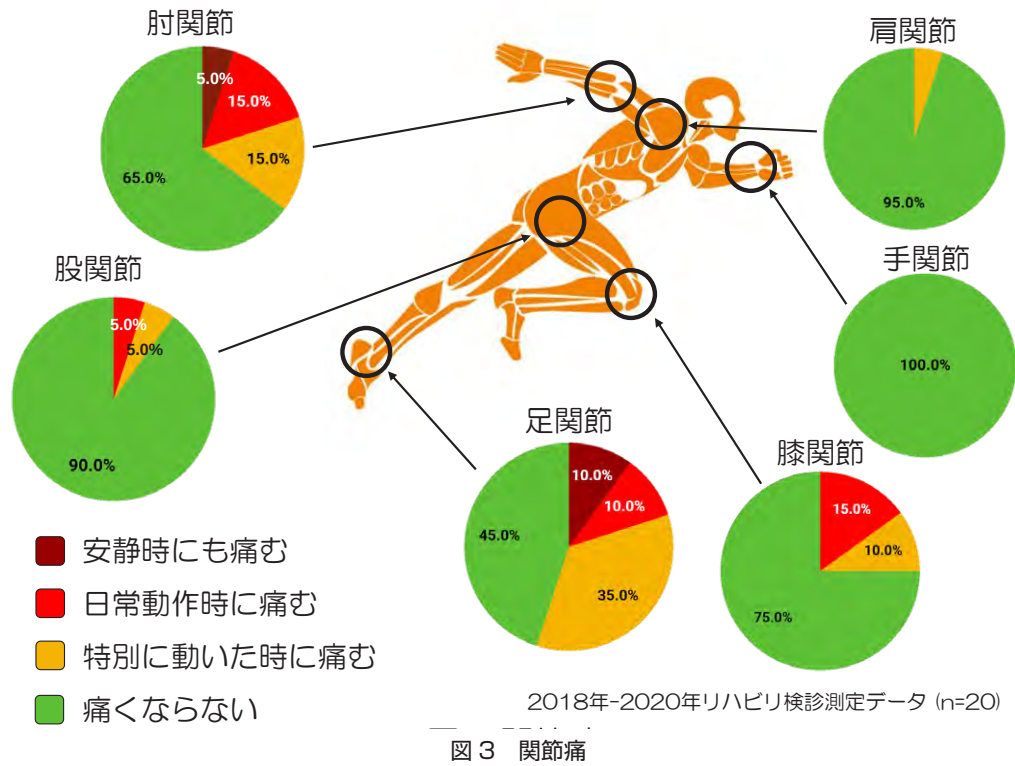
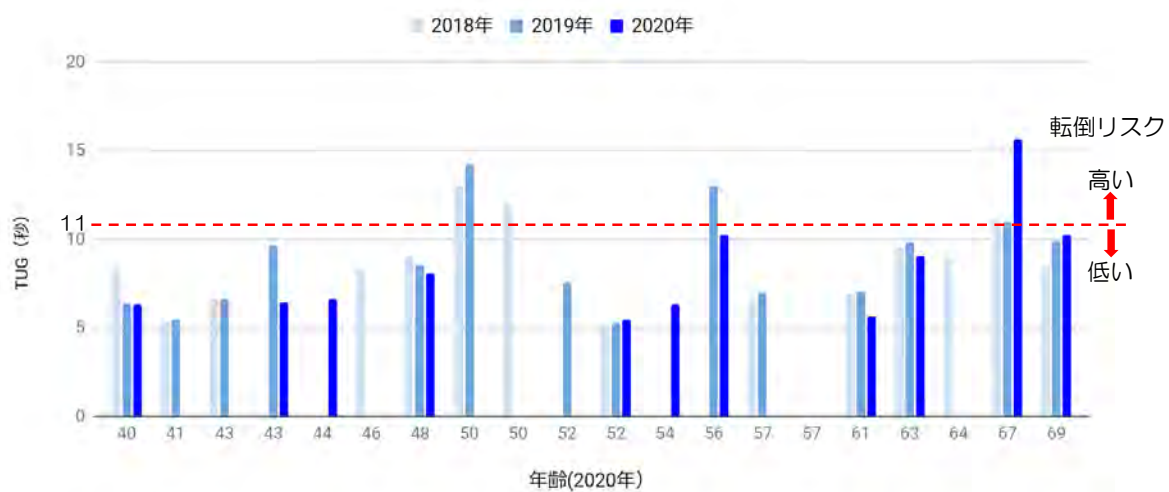


図 2 徒手筋力テスト (MMT)



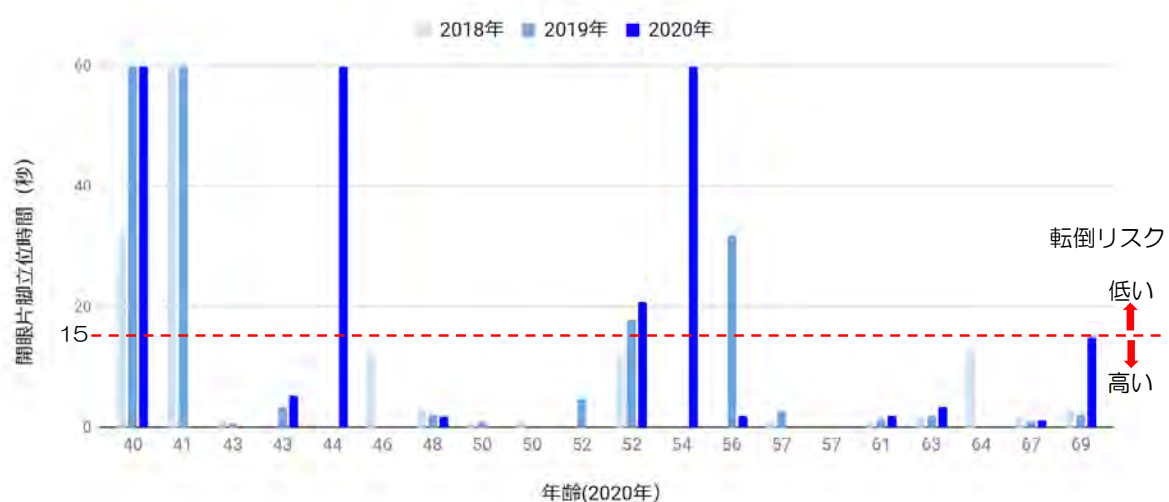
2018-2020年リハビリ検診測定データ

図 4 10m 歩行の年次推移



2018-2020年リハビリ検診測定データ

図 5 TUG の年次推移



2018-2020年リハビリ検診測定データ

図 6 開眼片脚立位時間の年次推移

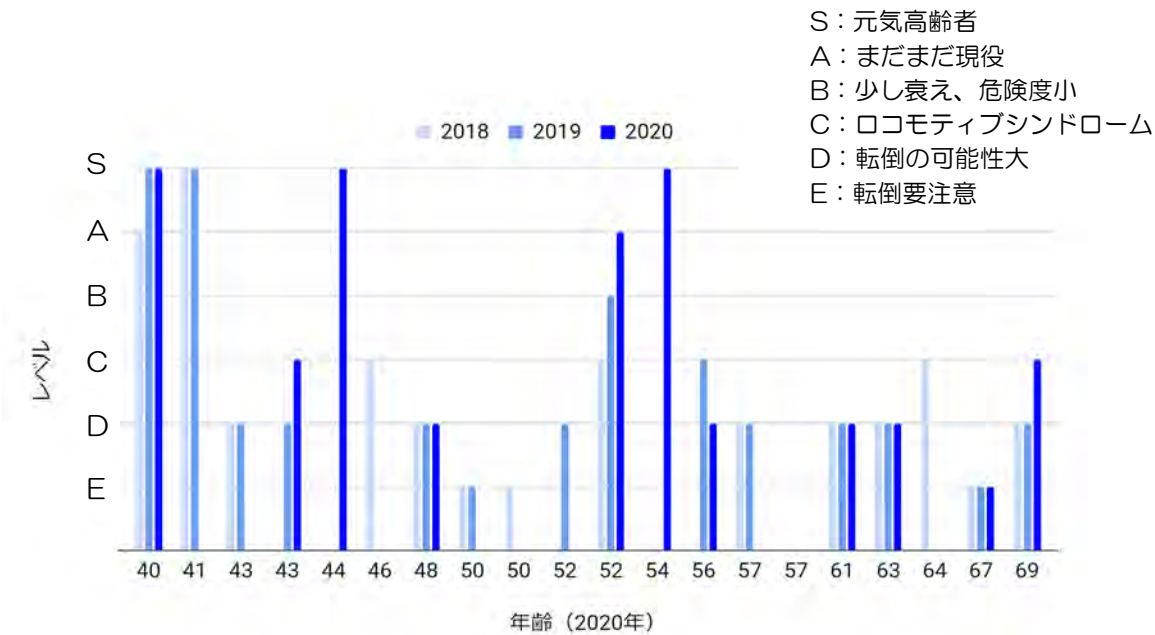


図 7 運動器不安定症の年次推移

＜アンケート結果＞

リハビリ検診の満足度に対するアンケートでは、3 年間とも「満足」または「やや満足」という結果が 9 割を以上を占めていた（図 8）。また、自由記載においても、「年単位の状態、可動の変化を知ることができた」「自分の身体の状態について、客観的にとらえる事ができた」「いろいろ相談できた」など、

良好な評価がほとんどであった。リハビリ検診形態についてのアンケートでは、「患者同士の情報交換ができるので集団検診の方が望ましい」という意見がある一方で、「プライバシーを気にしなくてすむので、個別検診の方が望ましい」という意見もあり、集団検診希望者が 27.3%、個別検診希望者が 36.4% であった（図 8）。

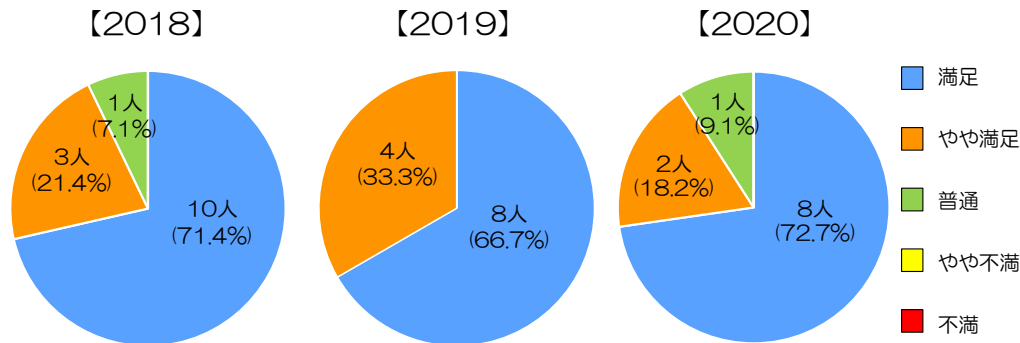


図 8 リハビリ検診の満足度

【今後どのような形式の検診を希望するか？】

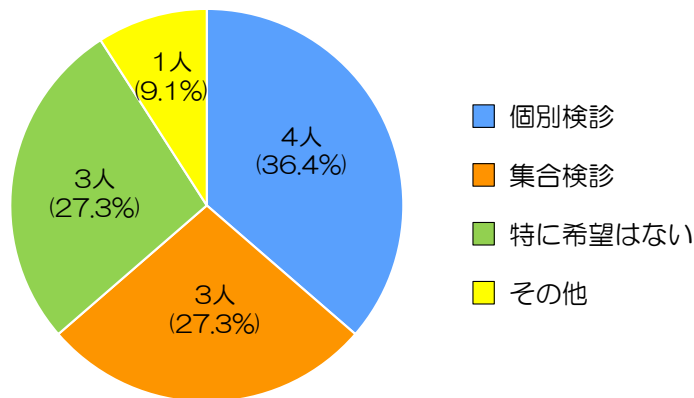


図9 リハビリ検診のアンケート結果

＜検診結果解説動画作成＞

2019年度のリハビリ検診会の全体的な結果について、解説音声入りのパワーポイント動画を作成して、youtubeに1ヶ月間限定で公開した。閲覧には特定のURLまたはQRコードを必要とし、一般からは閲覧できないように配慮した。また、北海道内の薬害HIV感染被害者には、本検診会への参加歴の有無にかかわらず、閲覧に必要なURLまたはQRコードを書面で郵送した。

3. 薬害被害者の検診事業

2019年度に悪性腫瘍のスクリーニングとしてPET-CTを、2020年度に冠動脈疾患のスクリーニングとして冠動脈CTを施行した。PET-CTは北海道内の薬害被害者33名のうち、24例に施行した。そのうち4例で異常集積（大腸2例、甲状腺1例、頸椎1例）を認め、精査を行ったところ、1例でS状結腸癌が見つかった。冠動脈CTは、17名に施行し、5名に高度狭窄（70-99%狭窄）が認められ、うち2名は三枝病変を有していた。また2名で中等度狭窄（50-69%狭窄）を認めた。

E. 結 論

1. HCVについて

この3年間は、入院での肝検診のリクルートが進まず、検診施行者は1名もいなかったが、すでに北海道内の薬害HIV感染被害者は、2名を除きHCVはSVRに至っているため、2泊3日の入院をしてまで肝検診を受けたいという要望は少なくなってきたと考えられる。その一方でSVRとなった症例においても肝硬変、肝臓などにより今後肝移植を必要とする患者が増えてきている（現在、2名が脳死

肝移植に登録し、1名が登録を検討中）。SVRを達成した症例においても今後も慎重な経過観察が必要と思われる。

2. 血友病リハビリテーションについて

薬害HIV感染被害者にとって、身体機能面の維持は重要な課題である。特に北海道においては冬期の転倒のリスクが高いなどの特徴もあり、安全な生活を送るためには動作能力を維持することが必要である。

これまで3回行ってきた身体機能測定の結果からは、足関節および肘関節の障害が特に強く、このことは日常生活活動動作や歩行動作能力の低下につながり、老化に伴い更なる悪化が懸念された。特に2020年度は、COVID-19感染予防のため自宅で過ごす時間が長くなり、行動範囲が狭小化し身体機能の維持が困難になることが危惧される。今後は外来リハビリテーションに通えない患者に対する自宅でのトレーニング法の提供方法を検討する必要があると考えられた。

これまでの3回のリハビリ検診の結果の年次推移を見ると（図7）、3年連続で参加した7例のうち、3例で運動器不安定症の改善がみられていた。うち1例は外来リハビリテーションを継続している症例だが、その他の症例でも改善がみられていることから、リハビリ検診によりリハビリテーションへのモチベーションが上がったことによる自己努力の成果の可能性もあると考えられた。リハビリテーションは機能維持が目的だが、本結果のように少数ながら改善が見られる症例もいることから、血友病患者へのリハビリテーションの重要性が確認された。

2018年度および2019年度のリハビリ検診会には、

北海道大学病院のスタッフだけではなく、北海道の血友病ブロック拠点病院である札幌徳洲会病院からも人的支援が得られた。北海道大学病院は血友病診療地域中核病院となっており、血友病ブロック拠点病院の札幌徳洲会病院とは、患者紹介等の連携は行っていたものの、リハビリ検診会において、直接対面での共同作業を行ったことにより、さらなる連携の強化に重要な役割を果たしたと考えられる。

2020年度は、COVID-19感染拡大の影響で、個別リハビリとなったが、患者アンケートの結果では、プライバシー保持の観点から個別リハビリがよいという意見もあり、COVID-19の感染状況もみながら最適なりハビリ検診会の進め方を模索していく必要があると考えられた。

3. 検診事業について

PET-CTは、異常集積が見つかった4例中3例は精査で異常を認めず、特異度が低い点が問題ではあるが、1例で悪性腫瘍の早期発見ができたことは有意義であったと考えられる。冠動脈CTは、検査を施行した17例中7例に中等度から高度の冠動脈狭窄が認められたが、労作時胸痛などの症状を有するものは一例もいなかった。これらの症例は、スクリーニングを行わなければ病変は見つからなかったと考えられる。近年、血友病治療の進歩により出血が問題となることは以前よりも減ってきているが、HIV感染者においては冠動脈疾患が非感染者よりも多いことが知られているため、HIV感染合併の血友病患者においては、冠動脈スクリーニングは有用であると考えられた。

E. 結 論

リハビリ検診により個別の問題点が明らかとなり、リハビリテーションに対する患者の意識の向上にもつながったと考えられる。さらに、薬害HIV感染被害者の長期療養体制の整備として、HCV感染症、悪性腫瘍、出血性疾患、冠動脈疾患などの合併症への対応も重要と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 四柳宏、塚田訓久、三田英治、遠藤知之、湯永博之、木村哲：HIV感染者のC型慢性肝炎に対するソホスブビルを用いた経口抗HCV療法、日本エ

イズ学会誌 21: 27-33, 2019

2. 学会発表

1. 遠藤知之、後藤秀樹、荒隆英、吉岡康介、宮下直洋、笠原耕平、橋野聡、豊嶋崇徳：高感度CRPによるHIV感染者の慢性炎症の評価 第32回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2018年12月2日-4日
2. 荒隆英、遠藤知之、後藤秀樹、日高大輔、吉岡康介、宮下直洋、笠原耕平、橋野聡、豊嶋崇徳：ART時代におけるHIV感染者の死因の検討 第116回日本内科学会総会・講演会、名古屋、2019年4月26-28日
3. 遠藤知之、後藤秀樹、荒隆英、長谷川祐太、横山翔大、中川雅夫、加畑馨、橋本大吾、橋野聡、豊嶋崇徳：HIV感染症合併血友病患者における微小脳出血の経時的評価 第33回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2019年11月27-29日
4. 荒隆英、遠藤知之、後藤秀樹、笠原耕平、長谷川祐太、横山翔大、高桑恵美、松野吉宏、橋野聡、豊嶋崇徳：ART開始後に縮小傾向を認めたEBV-associated smooth muscle tumor 合併AIDSの一例 第33回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2019年11月27-29日
5. 遠藤知之、岡敏明、小野寺智洋、遠藤香織、高橋承吾、米田和樹、荒隆英、白鳥聡一、後藤秀樹、中川雅夫、豊嶋崇徳：VWF含有第VIII因子製剤および第IX因子製剤を併用して関節手術を施行したVWD合併血友病B保因者 第42回日本血栓止血学会学術集会、2020年6月18-20日
6. 遠藤知之：血友病患者のAging Care 第82回日本血液学会学術集会、2020年10月11日
7. 遠藤知之：長期療養時代におけるダルナビルの臨床的意義 第34回日本エイズ学会学術集会・総会、2020年11月27-29日
8. 遠藤知之、後藤秀樹、荒隆英、長谷川祐太、横山翔大、橋本大吾、橋野聡、豊嶋崇徳：HIV関連悪性リンパ腫の臨床的特徴の検討 第34回日本エイズ学会学術集会・総会、Web、2020年11月27-29日
9. 石田陽子、遠藤知之、後藤秀樹、荒隆英、長谷川祐太、横山翔大、豊嶋崇徳：HIV感染血友病患者の認知機能及び心理社会的問題の現状把握に関する研究 第34回日本エイズ学会学術集会・総会、2020年11月27-29日

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

なし