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年間での参加患者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㎏）、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。

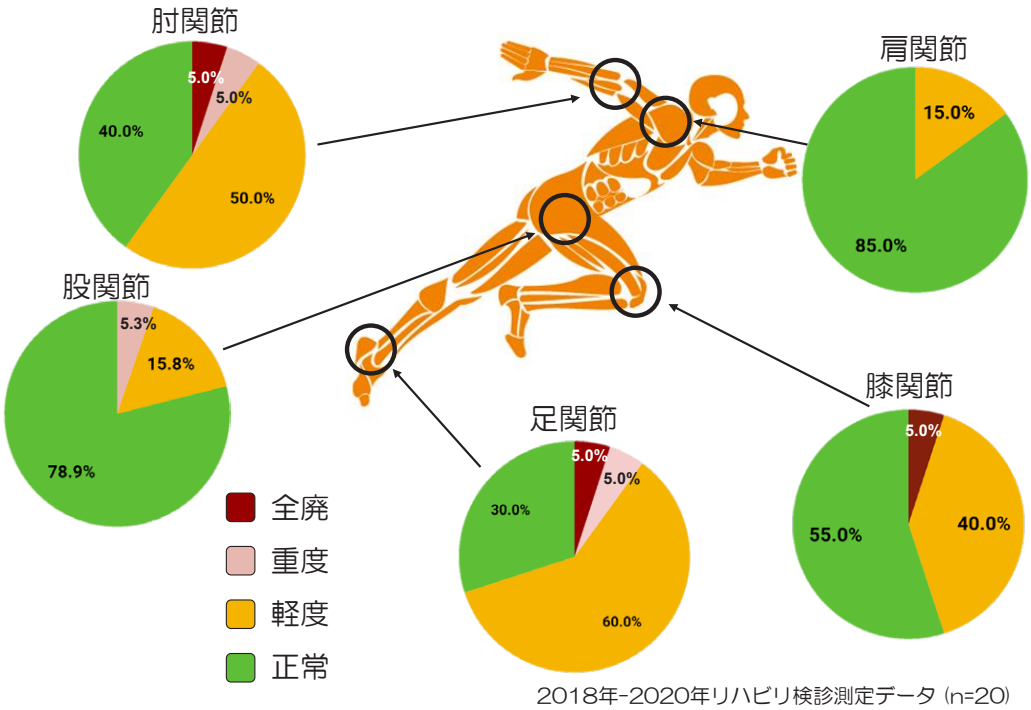


図 1　関節可動域制限

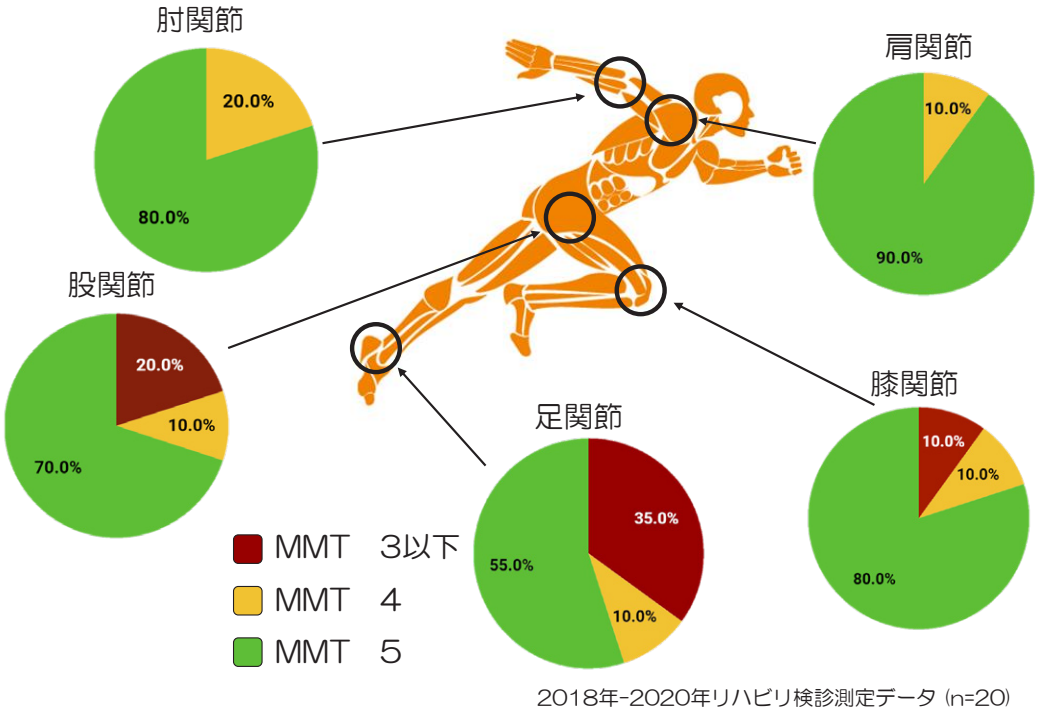


図 2　徒手筋力テスト (MMT)

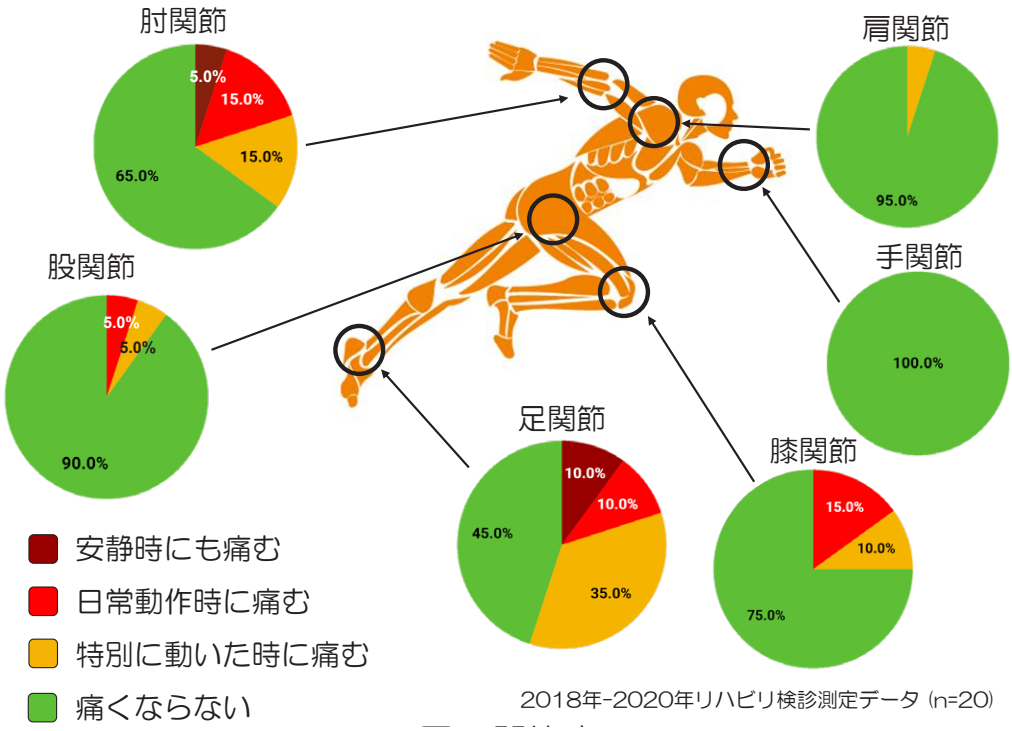


図３　関節痛

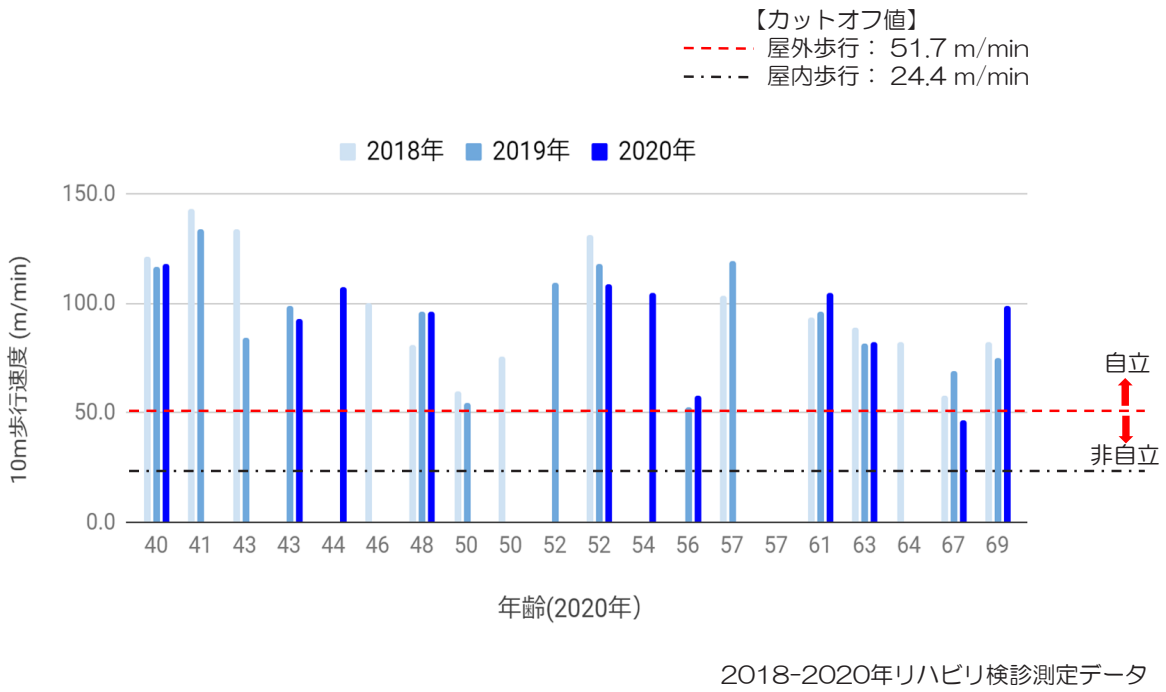
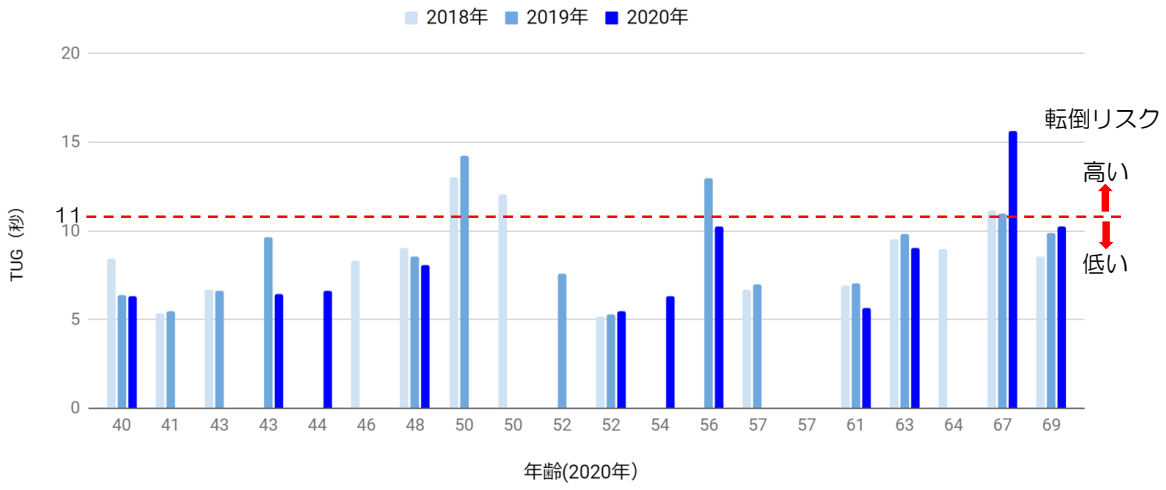
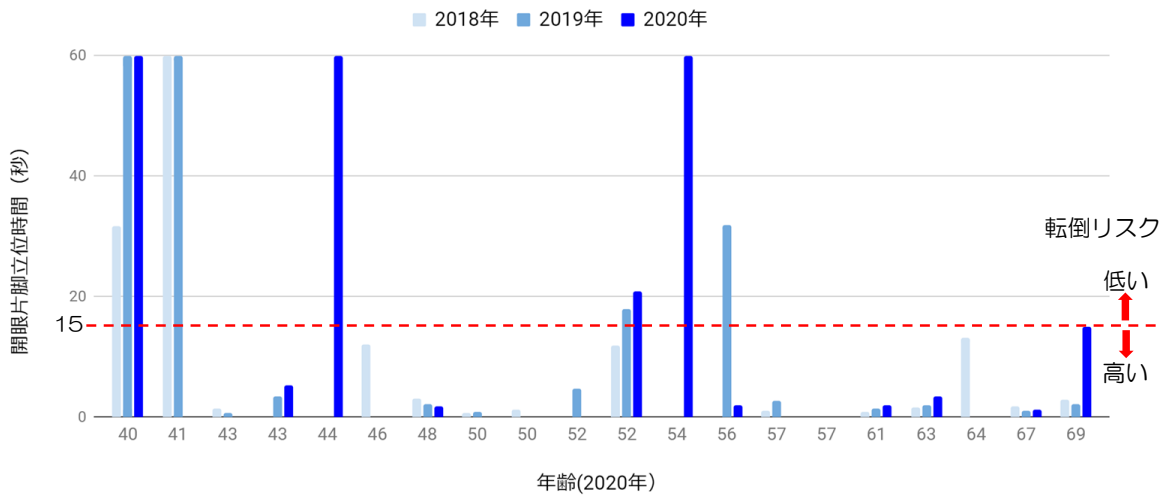


図４　10m 歩行の年次推移



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

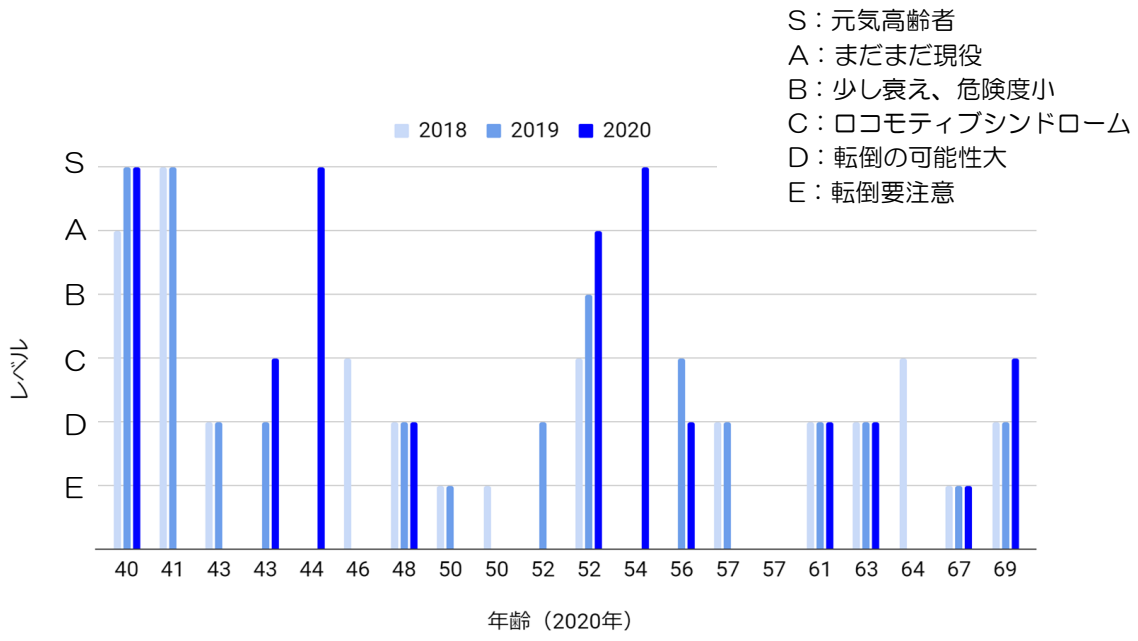


図７　運動器不安定症の年次推移

＜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）。

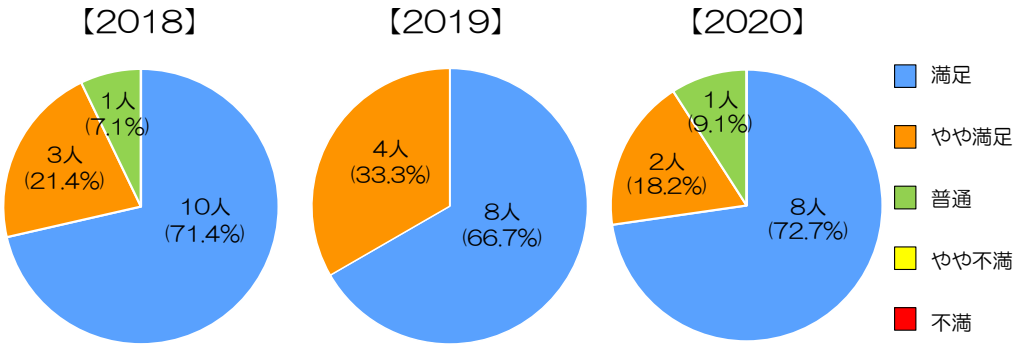


図８　リハビリ検診の満足度

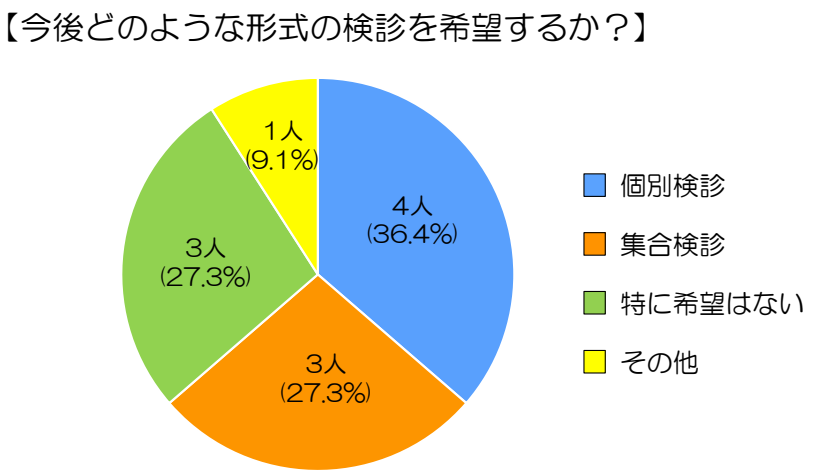


図９　リハビリ検診のアンケート結果

＜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ていると考えられる。その一方で SVR となった症例においても肝硬変、肝癌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た。

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は、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リ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、潟永博之、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