肝炎及びその他の合併症管理・医療連携

研究分担者
潟永　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、菊池　嘉、照屋　勝治、塚田　訓久、田沼　順子、
渡辺　恒二、青木　孝弘、水島　大輔、柳川　泰昭、上村　悠、
安藤　尚克、塩尻　大輔、源河いくみ、矢崎　博久、森下　岳志、
土屋　亮人、池田　和子、大金　美和、杉野　祐子、谷口　紅、
鈴木ひとみ、栗田あさみ、大杉　福子、阿部　直美、岩田まゆみ、
三浦　清美、岩丸　陽子、源名　保美、畑野美智子、小松　賢亮、
木村　聡太、霧生　遥子、長島　和恵、阿部　好美、ソルダノあかね、
林田　庸総、高野　操、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、患者支援団体から ACC の順に電話にてヒアリングを行い、支援団体と医療機関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ている。2020 年 12 月末までの ACC への PMDA データ到着は、合計 358 人であった。ヒアリングを終了した 237 人のうち、何らかの病病連携を実施したのは 126 名で全国の各ブロックの医療機関と行った。PMDA 資料に基づく個別救済は、個々の症例で問題の多様性が大きく、型にはまった手法では対応困難であることが多い。それぞれの症例に必要な支援を可能な範囲で手探りすることになるため、莫大な時間と労力を要することも少なくない。生活習慣病への積極的な予防的アプローチとして虚血性心疾患のスクリーニング研究を行った。心血管障害に対するガイドライン的な指針に供与するデータが得られることが期待される。

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（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。「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

2018年よりPMDAによる「ACC及びブロック拠点病院への個人情報提供に関する同意書」に薬害被害者が同意された場合に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、患者支援団体（はばたき福祉事業団：東京原告、MERS：大阪原告）からACCの順に電話にてヒアリングを行い、支援団体と医療機関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ている（図1）。

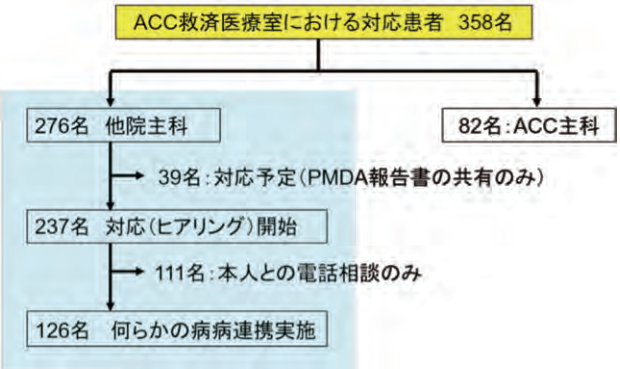

図1. PMDAデータを活用した薬害患者の個別支援の現状（2020年12月末まで）

当初はACC救済医療室から同意した薬害患者に直接ヒアリングを行う予定であった。しかし、同意文書がわかりにくいこと等を考慮し、支援団体からまずヒアリングを行い、ACCから連絡があることに対しての同意を確認し、その後、ACCからヒアリングを行うこととした。

2020年12月末までにACCに到着した薬害被害患者のPMDAデータは合計で358名分であった（図1）。82名はACC通院中であり、残りの276名が他院通院中の患者である。このうち、237名に対してヒアリングを行った。111名とはご本人との電話相談のみであるが、残りの126名に関してはかかりつけ医との病病連携は行っている。

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36件、日和見疾患や抗HIV療法などのHIV関連が18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22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12件、各種手当に関する相談などが26件と、福祉や生活に関する連携も多かった。社会資源の活用に関する助言や提案では、通院元のMSWに協力を得ながら、地元の障害福祉・介護サービスの調整、他科診療や肝炎治療医療費、個室料金発生への対応、年金申請相談を行った。

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ことがわかる一方で、古い抗HIV薬の組み合わせの継続や、副作用と思われる貧血、DAA未治療など、対策が必要なケースも少なくない。先進医療の脳死肝移植への登録や、重粒子線治療は、最後の手段と思われがちだが、継続的に病状を評価し移植登録のタイミングや、重粒子線治療の研究参加を勧めるなどの助言・周知が必要と考えられた。また、PMDAデータには記載がないが、ヒアリングでは、血友病関節障害への整形外科やリハビリテーション科に何十年も受診していないこと、関節障害の障害認定をしばらく更新していないなど、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ている。結果として、この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により、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。

薬害患者のC型肝炎に対するDAA治療が広まりHCV-RNAの持続陰性化が得られると、体重が著しく増加してくる患者も散見され注意が必要である。もともと、喫煙歴のある割合が多く、長期にわたるHIV感染、抗HIV薬の長期毒性などのため、薬害被害者は生活習慣病の有病率が高い。生活習慣病は、脳血管障害や虚血性心血管をもたらし、生命や生活に重大な支障を及ぼす。特に血友病患者はその出血傾向のため脳内出血を起こしやすく、致命的となりやすい。脳内出血の予防には、生活習慣病の中

でも高血圧の管理と凝固因子製剤の定期的な輸注が重要である。一方、虚血性心血管については、従来、血友病患者には起こりにくいと考えられていた。血栓ができにくいことからの推測によるとおもわれるが、実際にはそうとは限らないので注意が必要である。中高年の重度の血友病患者は関節症が進んでおり、日常生活における運動量が制限を受けていることが多い。そのため、通常であれば運動で誘発される狭心症の症状が出現しにくく、出現した時には重篤な心血管病変を有していることがある。潜在する虚血性心疾患やハイリスク患者のスクリーニングのために、国立国際医療研究センター循環器科との協力し虚血性心疾患診断法の研究を行った。

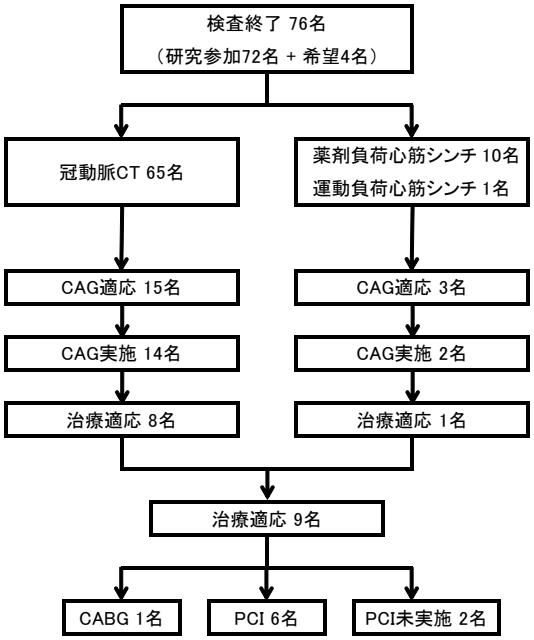

図 2. 薬害被害者における虚血性心疾患スクリーニングの登録状況 (2021 年 1 月末まで)

ACC 通院中の薬害被害者を対象としていたが、他院通院中患者からの希望もあり対象を拡大した。研究に参加した 72 人にエントリー期間終了後に希望して参加した 4 人を加え、合計 76 人に対し虚血性心疾患のスクリーニングを行った（図 2)。2021 年 1 月末までに 65 名に冠動脈 CT を実施し、造影剤アレルギーのある 11 人については負荷心筋シンチを行った。冠動脈 CT を行った 65 人のうち 15 人が冠動脈造影検査（coronary angiography ; CAG）の適応があり、14 人に CAG を実施したところ 8 人に治療適応があった。心筋シンチを行った 11 人のうち 3 人に冠動脈造影検査の適応があり、2 人に施行したところ 1 人に治療適応があった。従って 76 人に冠動脈 CT あるいは心筋シンチをおこなったところ、23.4%の 18 人という高率で CAG 適応者が見つかっている。更に、CAG を実施した 16 人のうち、過半数の 9 人は何らかの治療適応であることが判明している。治療適応となった 9 人のうち、1 人には冠動脈バイパス術 (coronary artery bypass grafting ; CABG)、6 人には経皮的冠動脈形成術 (percutaneous coronary intervention ; PCI) が施されており、残る 2 人にも PCI が予定されている。

薬害被害者には無症状であっても高率に冠動脈狭窄が存在することが明らかとなった。血友病性関節症のため負荷心電図が困難である場合も多い。従って、冠動脈危険因子が高度あるいは多数ある者、BNP が 50 以上の者、心電図や心エコーで異常がある者、血圧脈波伝播速度で進んだ動脈硬化あると思われる者、胸部 CT で冠動脈石灰化スコアが高い者、等は積極的に冠動脈 CT もしくは負荷心筋シンチを行い、冠動脈スクリーニングを行うのがよいと考えられる（図 3)。

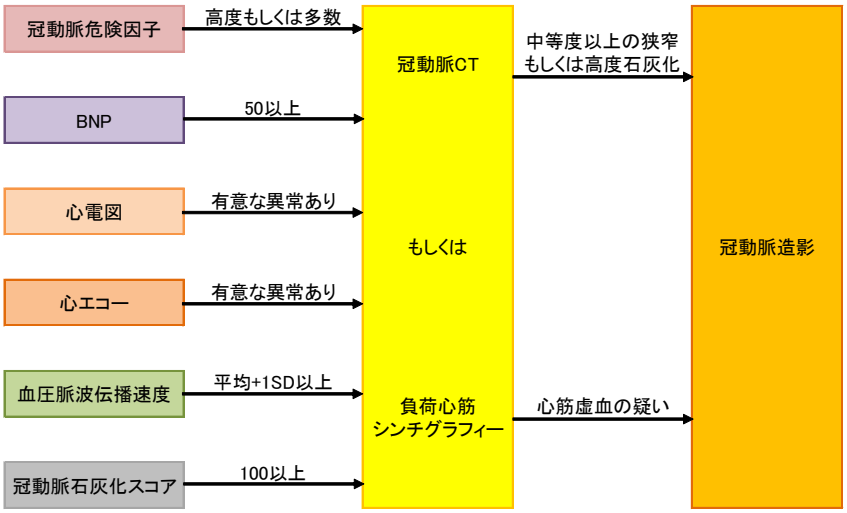

図 3. 薬害被害者における虚血性心疾患の推奨されるスクリーニング法

D. 考　察

PMDA 資料に基づく個別救済は、個々の症例で問題の多様性が大きく、型にはまった手法では対応困難であることが多い。それぞれの症例に必要な支援を可能な範囲で手探りすることになるため、莫大な時間と労力を要することも少なくない。虚血性心疾患は薬害被害患者に高頻度に認められるが、関節障害のため日常運動量が小さく症状が出にくいものと思われる。無症状であっても、心血管障害に対する予防的なスクリーニング検査が必要と考えられる。

E. 結　論

今後の個別救済において、マンパワーの確保が重要である。生活習慣病への積極的な予防的アプローチとして虚血性心疾患のスクリーニングを行ったところ、高い頻度で処置が必要な冠動脈狭窄が見つかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

（1）論文発表

1. Yanagawa Y, Nagashima M, Gatanaga H, Kikuchi Y, Yokoyama K, Shinkai T, Sadamasu K, Watanabe K. Seroprevalence of Entamoeba histolytica at a voluntary counselling and testing cetre in Tokyo: a cross-sectional study. BMJ Open 2020 Vol.10 (e031605)
2. Oka S, Ikead K, Takano M, Ogane M, Tanuma J, Tsukada K, Gatanaga H. Pathogenesis, clinical course, and recent issues in HIV-1-infected Japanese hemophiliacs: a three-decade follow-up. Global Health and Medicine 2020 Vol.2 (9-17)
3. Mizushima D, Dung NTH, Dung NT, Matsumoto S, Tanuma J, Gatanaga H, Trung NV, Kinh NV, Oka S. Dyslipidemia and cardiovascular disease in Vietnamese people with HIV on antiretroviral therapy. Global Health and Medicine 2020 Vol.2 (39-43)
4. Murakami H, Suzuki T, Tsuchiya K, Gatanaga H, Taura M, Kudo E, Okada S, Takei M, Kuroda K, Yamamoto T, Hagiwara K, Dohmae N, Aida Y. Protein arginine N-methyltransferases 5 and 7 promote HIV-1 production. Viruses 2020 Vol.12 (355)
5. Ishida Y, Hayashida T, Sugiyama M, Uemura H, Tsuchiya K, Kikuchi Y, Mizokami M, Oka S, Gatanaga H*. Full-genome analysis of hepatitis C virus in HIV-coinfected hemophiliac Japanese patients. Hepatology Research 2020 Vol.50 (763-769)
6. Nishijima T, Inaba Y, Kawasaki Y, Tsukada K, Teruya K, Kikuchi Y, Gatanaga H, Oka S. Mortality and causes of death in people living with HIV in the era of combination antiretroviral therapy compared with the general population in Japan. AIDS 2020 Vol.34 (913-921)
7. Yanagawa Y, Nagata N, Yagita K, Watanabe K, Okubo H, Kikuchi Y, Gatanaga H, Oka S, Watanabe K. Clinical features and gut microbiome of asymptomatic Entamoeba histolytica infection. Clinical Infectious Diseases 2020 (in press)
8. Mutoh Y, Teruya K, Aoki T, Kikuchi Y, Gatanaga H, Oka S. Safety and efficacy of reduced-dose pentamidine as second-line treatment for HIV-related pneumocystis pneumonia. Journal of Infection and Chemotherapy 2020 Vol.26 (1192-1197)
9. Sugiyama M, Kinoshita N, Ide S, Nomoto H, Nakamoto T, Saito S, Ishikane M, Kutsuna S, Hayakawa K, Hashimoto M, Suzuki M, Izumi S, Hojo M, Tsuchiya K, Gatanaga H, Takasaki J, Usami M, Kano T, Yanai H, Nishida N, Kanto T, Sugiyama H, Ohmagari N, Mizokami M. Serum CCL17 level becomes a predictive marker to distinguish between mild/moderate and severe/critical diseases in patients with COVID-19. Gene 2021 Vol.766 (145145)
10. Zhang Y, Kuse N, Akahoshi T, Chikata T, Gatanaga H, Oka S, Murakoshi H, Takiguchi M. Role of escape mutant-specific T cells in suppression of HIV-1 replication and co-evolution with HIV-1. Journal of Virology 2020 Vol.94 (e01151-20)
11. Yanagawa Y, Shimogawara R, Endo T, Fukushima R, Gatanaga H, Hayasaka K, Kikuchi Y, Kobayashi T, Koda M, Koibuchi T, Miyagawa T, Nagata A, Nakata H, Oka S, Otsuka R, Sakai K, Shibuya M, Shingyochi H, Tsuchihashi E, Watanabe K, Yagita K. Utility of the rapid antigen detection test, E. histolytica quick chek, for the diagnosis of Entamieba histolytica infection in non-endemic situations. Journal of Clinical Microbiology 2020 Vol.58 (e01991-20)
12. Toyoda M, Kamori D, Tan TS, Goebuchi K, Ohashi J, Carlson J, Kawana-Tachikawa A, Gatanaga H, Oka S, Pizzato M, Ueno T. Impaired anility of Nef to counteract SERINC5 is associated with reduced plasma viremia in HIV-infected individuals. Scientific Reports 2020 Vol.10 (19416)
13. Akahoshi T, Gatanaga H, Kuse N, Chikata T, Koyanagi M, Ishizuka N, Brumme CJ, Murakoshi H, Brumme ZL, Oka S, Takiguchi M. T-cell responses

to sequentially emerging viral escape mutants shape long-term HIV-1 population dynamics. PLoS Pathogens 2020 Vol.16 (e1009177)

14. Nagai R, Kubota S, Ogata M, Yamamoto M, Tanuma J, Gatanaga H, Hara H, Oka S, Hiroi Y. Unexpected high prevalence of severe coronary artery stenosis in Japanese hemophiliacs living with HIV-1. Global Health and Medicine 2020 Vol.2 (367-373)
15. Uchitsubo K, Masuda J, Akazawa T, Inoue R, Tsukada K, Gatanaga H, Terakado H, Oka S. Nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor-sparing regimens in the era of standard 3-drug combination therapies for HIV-1 infection. Global Health and Medicine 2020 Vol.2 (384-387)

（2）学会発表

1. 潟永博之．薬害HIV感染被害者の長期療養課題を、医療福祉をつなぐ実践で解決する　薬害HIV被害者の医療面の課題　第34回日本エイズ学会学術講演会　2020年11月　Web
2. 潟永博之．積み重なるTAFのエビデンス　～TAF containing regimenの臨床的意義～　耐性・HBVの観点から　第34回日本エイズ学会学術講演会　2020年11月　Web
3. 菊地正、蜂谷敦子、西澤雅子、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、潟永博之、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、堀場昌秀、茂呂寛、渡邉珠代、今橋真弓、松田昌和、重見麗、岡崎玲子、岩谷靖雅、横幕能行、渡邉大、小島洋子、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、健山正男、藤田次郎、杉浦亙、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34回日本エイズ学会学術講演会　2020年11月　Web
4. 青木孝弘、小泉吉輝、塩尻大輔、安藤尚克、上村悠、柳川泰昭、水島大輔、渡辺恒二、田沼順子、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インテグラーゼ阻害薬(INSTI)耐性症例の検討　第34回日本エイズ学会学術講演会　2020年11月　Web
5. 渡辺恒二、柳川泰昭、小泉吉輝、安藤尚克、塩尻大輔、上村悠、水島大輔、青木孝弘、田沼順子、塚田訓久、照屋勝治、源河いくみ、矢崎博久、潟永博之、菊池嘉、岡慎一．ELISA法による血清抗赤痢アメーバ抗体検査：間接蛍光抗体法との相関性についての検証　第34回日本エイズ学会学術講演会　2020年11月　Web
6. 安藤尚克、水島大輔、渡辺恒二、高野操、出口佳美、小形幹子、田中和子、小泉吉輝、塩尻大輔、青木孝弘、上村悠、柳川泰昭、源河いくみ、矢崎博久、田沼順子、塚田訓久、照屋勝治、菊池嘉、岡慎一、潟永博之．同性間性交渉をする男性(MSM)における性感染症スクリーニングでのプール検体の有用性を検討する前向き研究　第34回日本エイズ学会学術講演会　2020年11月　Web
7. 佐藤紫乃、岡慎一、菊池嘉、田沼順子、照屋勝治、潟永博之、上村悠、池田和子、大金美和、阿部直美、大杉福子、ソルダノあかね、木村聡太、岩丸陽子、源名保美、石井祥子、大木悦子、石川佑磨、河原崎彩佳、鳴海佑乃．エイズ治療・研究開発センター(ACC)病棟におけるHIV陽性患者の長期入院目的と退院支援課題の検討　第34回日本エイズ学会学術講演会　2020年11月　Web
8. 水島大輔、高野操、上村悠、柳川泰昭、青木孝弘、渡辺恒二、潟永博之、菊池嘉、岡慎一．HIV非感染MSMコホートにおけるPrEP研究に関する中間報告　第34回日本エイズ学会学術講演会　2020年11月　Web
9. 上村悠、高野操、水島大輔、安藤尚克、柳川泰昭、青木孝弘、渡辺恒二、田沼順子、塚田訓久、照屋勝治、潟永博之、菊池嘉、岡慎一．輸入PrEP薬内服者のテノホビル血中濃度の調査　第34回日本エイズ学会学術講演会　2020年11月　Web
10. 林田庸総、柏木恵莉、土屋亮人、高野操、青木孝弘、潟永博之、菊池嘉、岩橋恒太、金子典代、岡慎一．乾燥ろ紙血によるHIV Ag/Ab郵送検査の検査ラボでの結果についての検討　第34回日本エイズ学会学術講演会　2020年11月　Web
11. 石川佑磨、大木悦子、佐藤紫乃、河原崎彩佳、鳴海佑乃、石井祥子、岩丸陽子、源名保美、大杉福子、阿部直美、大金美和、池田和子、木村聡太、ソルダノあかね、上村悠、田沼順子、潟永博之、照屋勝治、菊池嘉、岡慎一．エイズ治療・研究開発センター(ACC)病棟における薬害HIV感染被害者の入院目的と看護課題の検討　第34回日本エイズ学会学術講演会　2020年11月　Web
12. 熊木絵美、増田純一、古谷貴人、小林瑞季、霧生彩子、長島浩二、佐藤麻希、田沼順子、照屋勝治、潟永博之、塚田訓久、寺門浩之、菊池嘉、岡慎一．抗HIV療法初回導入患者にけるプロテアーゼ阻害剤服用後の体重変化とインテグラーゼ阻害剤との比較に関する調査　第34回日本エイズ学会学術講演会　2020年11月　Web
13. 白阪琢磨、橋本修二、川戸美由紀、大金美和、岡本学、潟永博之、日笠聡、福武勝幸、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34回日本エイズ学会学術講演会　2020年11月

Web
14. 小林瑞季、熊木絵美、内坪敬太、霧生彩子、古谷貴人、長島浩二、佐藤麻希、増田純一、塚田訓久、田沼順子、照屋勝治、潟永博之、寺門浩之、菊池嘉、岡慎一．未治療 HIV 感染症患者の医薬品・サプリメントの使用状況および抗 HIV 薬との相互作用に関する調査　第 34 回日本エイズ学会学術講演会　2020 年 11 月　Web
15. 霧生彩子、古谷貴人、長島浩二、佐藤麻希、増田純一、土屋亮人、塚田訓久、照屋勝治、潟永博之、田沼順子、寺門浩之、菊池嘉、岡慎一．日本人 HIV 陽性患者における Raltegravir 400mg 製剤および 600mg 製剤の母集団薬物動態解析　第 34 回日本エイズ学会学術講演会　2020 年 11 月　Web
16. 古谷貴人、霧生彩子、長島浩二、小林瑞季、熊木絵美、佐藤麻希、増田純一、寺門浩之、土屋亮人、田沼順子、照屋勝治、潟永博之、塚田訓久、菊池嘉、岡慎一．日本人 HIV 陽性患者における Dolutegravir の母集団薬物動態解析（続報）　第 34 回日本エイズ学会学術講演会　2020 年 11 月　Web
17. 川戸美由紀、橋本修二、大金美和、岡慎一、岡本学、潟永博之、福武勝幸、日笠聡、八橋弘、白阪琢磨．血液製剤による HIV 感染者の調査成績第 2 報　未発症者の生活状況とその推移　第 34 回日本エイズ学会学術講演会　2020 年 11 月　Web
18. 三浦清美、大金美和、阿部直美、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、木村聡太、小松賢亮、ソルダノあかね、池田和子、田沼順子、潟永博之、岡慎一．薬害 HIV 感染血友病患者の就労継続に関する実態調査　第 34 回日本エイズ学会学術講演会　2020 年 11 月　Web
19. 霧生瑤子、小松賢亮、木村聡太、加藤温、潟永博之、菊池嘉、岡慎一．HIV 患者の適応障害の特徴に関する後方視的調査　第 34 回日本エイズ学会学術講演会　2020 年 11 月　Web

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