

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

共同研究者

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薬害 HIV 感染症患者を対象に、個別リハビリ検診およびオンライン講演を行った。また、これまで施行してきた冠動脈 CT の結果を解析した。さらに長期療養体制整備の一環として 2022 年 1 月に発足した「北海道薬害被害者医療支援プロジェクト」での活動を行った。リハビリ検診での運動器不安定症の評価では、65% がロコモティブシンドロームの範疇であった。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。冠動脈 CT の評価では、冠動脈狭窄の危険因子として年齢、糖尿病、脂質異常症が抽出された。「北海道薬害被害者医療支援プロジェクト」は、参加施設を拡大し、患者個別の問題点の共有・解決策の討議などを行っている。今後も北海道内のブロック拠点病院および薬害被害者通院施設などと連携して、検診事業も含めた長期療養体制の整備を行っていく予定である。

A. 研究目的

1. 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。
2. HIV 感染血友病患者における冠動脈狭窄の危険因子を明らかにする。
3. HIV 感染血友病患者の長期療養体制を構築する。

B. 研究方法

1. 北海道内の薬害 HIV 感染症患者を対象として、個別リハビリ検診およびアンケート調査を行った。また、患者を対象としたオンラインイベントを開催した。

<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
- 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)

<日常生活アンケート項目>

- 基本動作
- ADL/IADL
- リーチ範囲
- 困っていること、相談相手の有無等
- 痛み

<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以下のように分類した。
- 全廃: ROM10 度以内

- 重度：ROM10度～30度
- 軽度：ROM30度～90度
- 正常：ROM90度～
- 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。

＜検診に対するアンケート調査＞

- 患者にアンケートをおこない、個別検診の満足度や感想について調査した。

＜オンラインイベントの開催＞

- 対面でのリハビリ検診会の際に行っていたものと同様な講義をオンラインイベントとして開催した。

2. これまで北海道内の薬害 HIV 感染症患者の健診事業として行ってきた冠動脈 CT の結果および患者背景から冠動脈狭窄の危険因子を解析した。また、冠動脈狭窄と心臓足首血管指数 (CAVI) との相関を検討した。

3. 北海道薬害被害者支援プロジェクトにおいて、「薬害被害者支援会議」および「薬害被害者に係る施設間情報共有」を Web にて開催した。また、医療福祉の視点で生活環境を把握し、その上で環境整備の必要性を検討し支援に活かすことを目的として、患者の自宅訪問を行った。

(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. 個別リハビリ検診

＜個別リハビリ検診＞

- 開催時期：2022年7月～11月
- 開催方法 平日月曜日～金曜日、1日1名予約制
- 場所：北海道大学病院リハビリテーション部 運動療法室
- 参加患者人数：17名
- 参加者年齢（42才～70才）

＜身体機能測定結果＞

関節可動域の測定結果を図1に示す。足関節・膝関節・肘関節の障害が強く、足関節では身障基準の重度の制限が1例、軽度の制限が8例にみられた。膝関節は重度の制限が1例、軽度の制限は6例に認められた。肘関節では重度の制限は見られなかったものの、軽度の制限が12例にみられた。本年度から測定を開始した体幹の回旋と側屈では、回旋はあまり制限がなかったが側屈では88.2%に軽度制限が認められた(図2)。徒手筋力テストでは足関節における筋力低下が著しく、MMT3以下が7例にみられた(図3)。関節痛は足関節・肘関節で強く、安静時や日常動作時の痛みを訴える症例が足関節で3例、肘関節で4例に認められた。握力は $30.39 \pm 6.83\text{kg}$ で、スポーツ庁令和3年度の年齢別統計の55-59歳男性握力($44.21 \pm 6.35\text{kg}$)に比し有意に低下していた。10m歩行は、右大腿切断後の1例を除く16例で測定した。平均速度は $92.3 \pm 23.2\text{m}/\text{min}$ と比較的保たれており、屋外歩行の自立の指標である $51.7\text{m}/\text{min}$ を下回ったのは1例のみであった(図4)。加速度の平均は 2.13 ± 0.94 であり、カットオフ値の1.85に達しない症

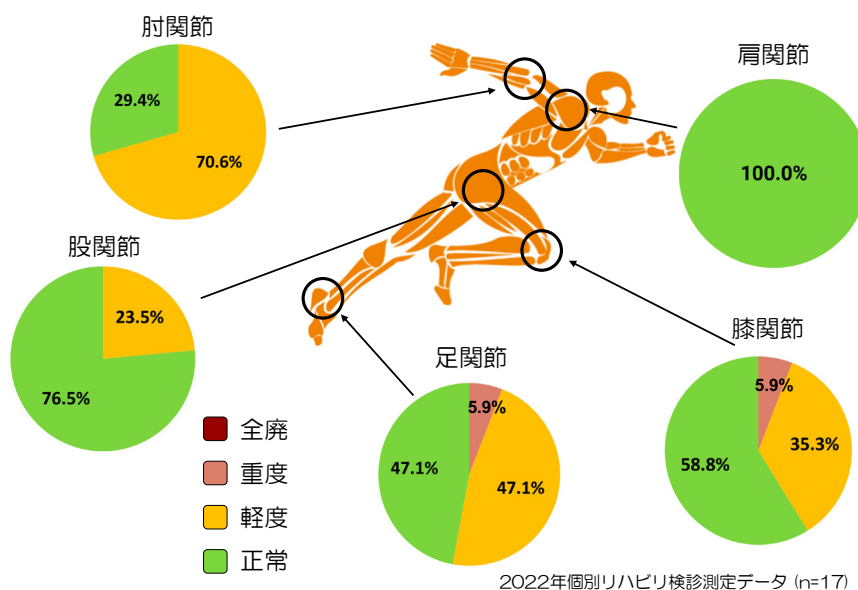


図1 関節可動域制限

例が9例と多く認められた(図5)。TUGおよび開眼片脚立位時間より評価した運動器不安定症(ロコモティブシンドローム)機能評価基準では、レベルS 5名、A 1名、C 3名、D 6名、E 2名(測定不可1名を含む)であり、レベルC以下の転倒危険群が65%を占めた(図6)。2回以上検診を受診された20名で運動器不安定症機能評価基準の推移をみると、改善を認めた例が8例、悪化を認めた例が1例で、不変が11例であった

(図7)。改善を認めた8例のうち最高齢の70代の症例は外来で定期的なリハビリを行っている症例であった。5回の健診すべてを受診された6症例中5症例において運動器不安定症機能評価基準の改善が認められた(図8)。

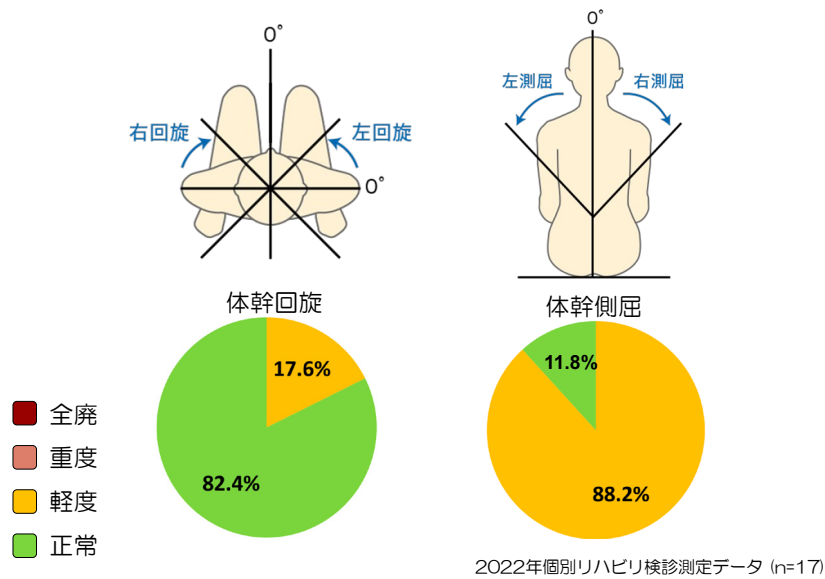


図2 関節可動域制限

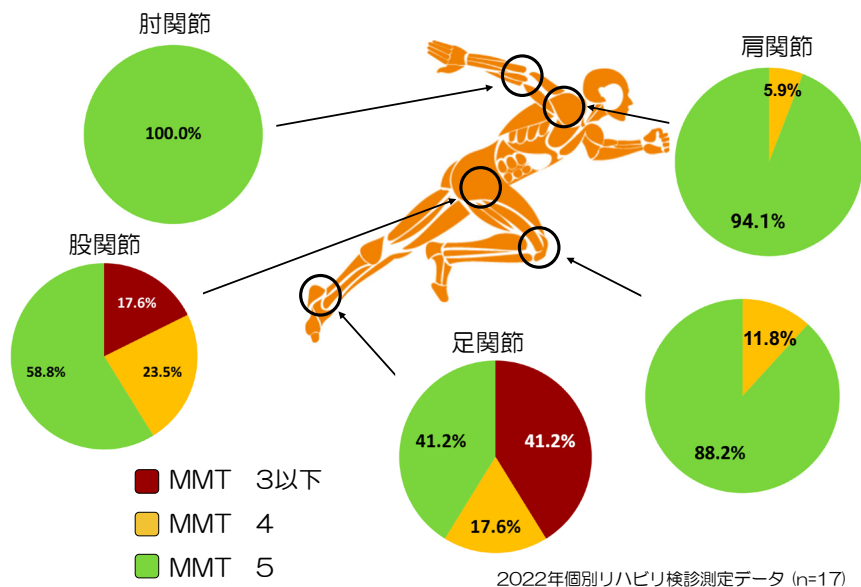


図3 徒手筋力テスト (MMT)

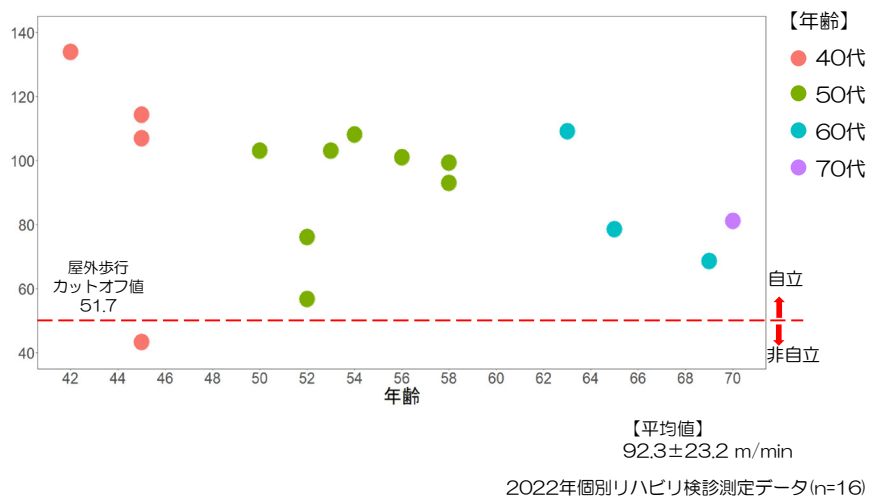


図4 10m歩行

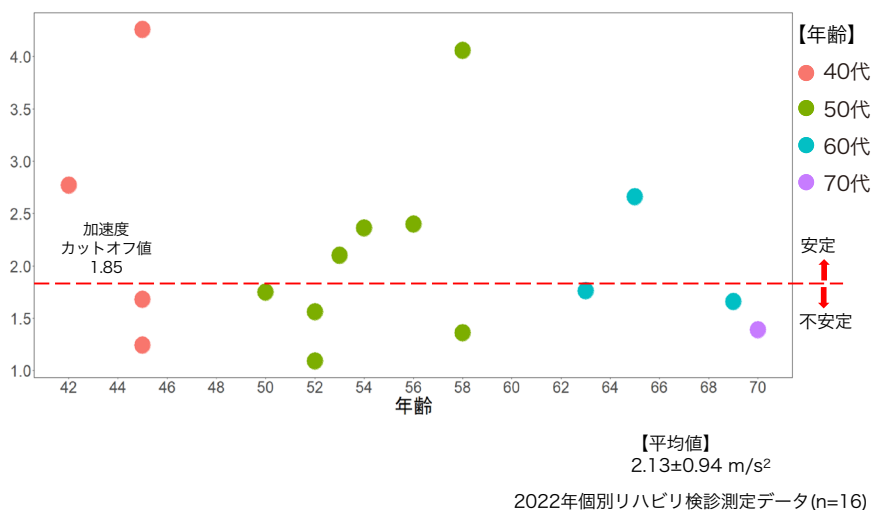


図5 加速度計による安定性の評価

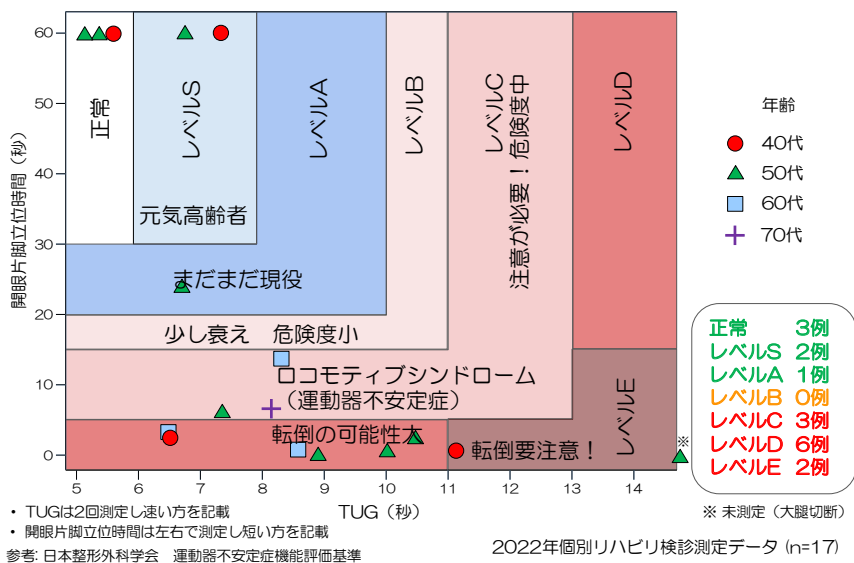
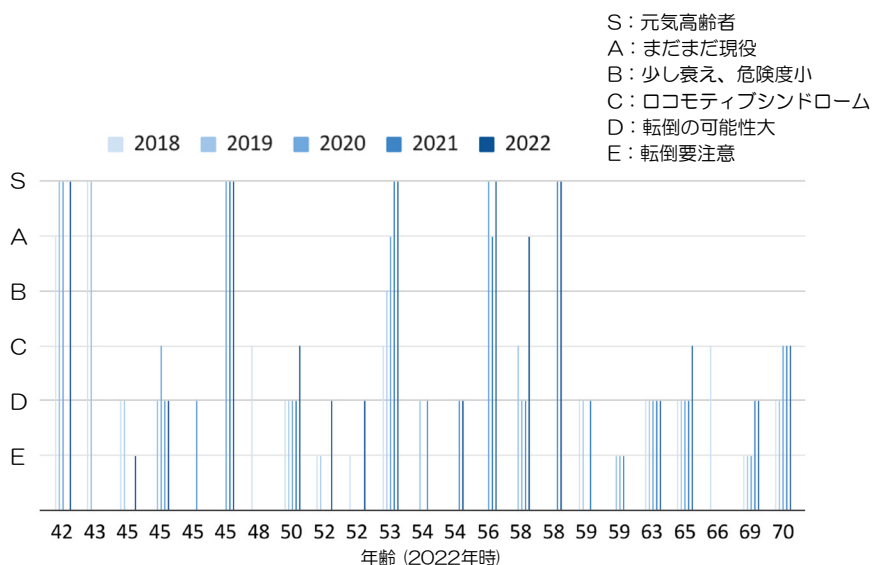
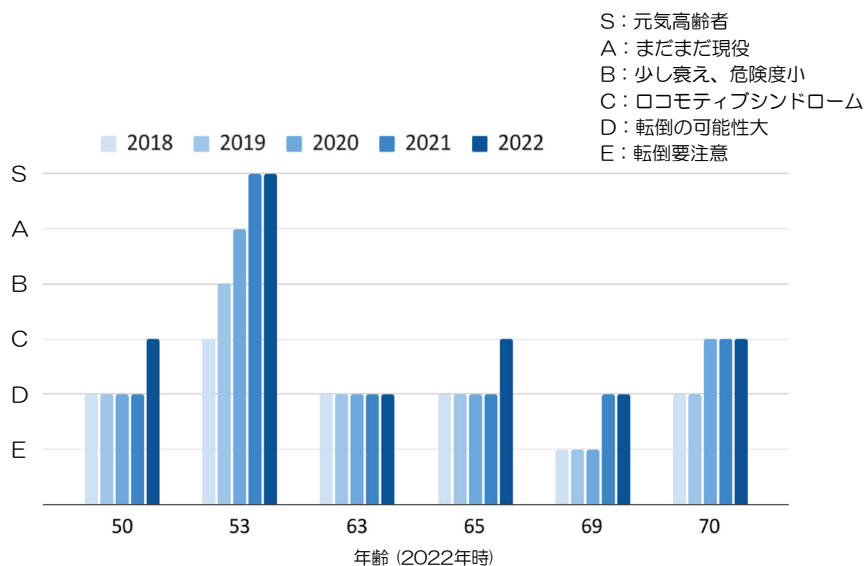


図6 運動器不安定症の評価



2018-2022年個別リハビリ検診測定データ

図 7 運動器不安定性の年次推移



2018-2022年個別リハビリ検診測定データ

図 8 運動器不安定性の年次推移 (連続参加者)

<日常生活アンケート結果>

日常生活の基本動作のアンケート結果では、床にしゃがんだり、床から立ち上がったりの動作が不可能である症例がそれぞれ6例、4例認められた。また坂道歩行や階段昇降に困難を感じている症例が多数認められた。また、日常の運動習慣のアンケートでは、すでに6カ月以上改善に取り組んで運動している症例が6例いたが、運動をするつもりは今後もないと回答した症例も3例いた。

<リハビリ検診アンケート結果>

リハビリ検診のアンケート結果を図9に示す。

リハビリ検診の満足度に対して、「満足」または「やや満足」という結果が7割以上を占めていた。自由記載においては、「身体機能を知ること運動の励みになる」「毎年の数値を気にしていくことができ、自己点検のために大切」「前回のデータと比べられた」などの記載が見られた。一方1例がやや不満と回答していたが、その理由として「下肢の測定が前より簡素化された」と記載していた。リハビリ検診形態についてのアンケートでは、集団検診よりも個別検診を希望される患者が多かった。その理由として、「周囲に気を遣わずに参加できるから」「個別の方が短時間で終わるから」という意見があった。一方で、「集

合検診の時には講演を聞くことができた」「他の方との情報交換ができた」という理由で集団検診を希望される患者もいた。

<オンラインイベント>

- 開催日：2022年11月26日
- 開催方法：Web講演
- 内容
 - 講演1:「HIV・血友病の最新治療」
 - 講演2:「冬道でも転倒しない! 歩き方のコツ、リハビリの重要性」
- 参加患者人数：26名（うちHIV感染血友病患者6名）

2. 冠動脈CT

これまで北海道内の薬害被害者33名のうち、19名に冠動脈CTを施行した（年齢中央値：52.0歳）。冠動脈狭窄部位および石灰化スコアを図10に示す。5名に高度狭窄（70-99%狭窄）、2名で中等度狭窄（50-69%狭窄）を認めた。冠動脈狭窄とCAVI値の相関を図11に示す。高度な冠動脈狭窄を認めた症例においてもCAVI値は年齢平均の±1SD以内に入っており、冠動脈狭窄とCAVI値の相関は認めなかった。冠動脈狭窄の危険因子について単変量解析を行った結果を表1に示す。年齢52歳以上、糖尿病合併例、脂質異常症合併例において、中等度以上の冠動脈狭窄が有意に多く認められた。高血圧症、肥満、喫煙歴、CD4数、アバカビルの使用歴、プロテアーゼ阻害剤の使用歴、血友病治療薬のエミズマブの使用は、冠動脈狭窄の有無と関連を認めなかった。

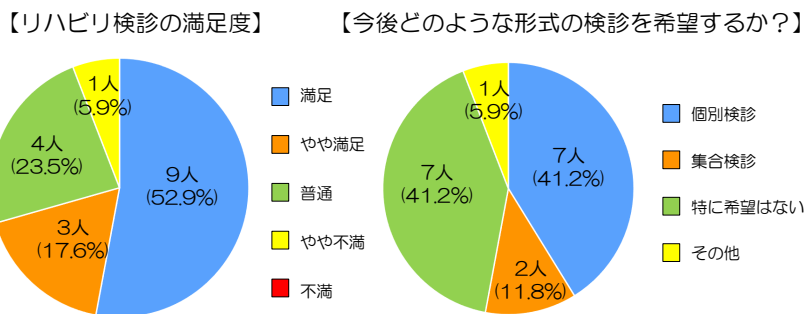


図9 リハビリ検診のアンケート結果

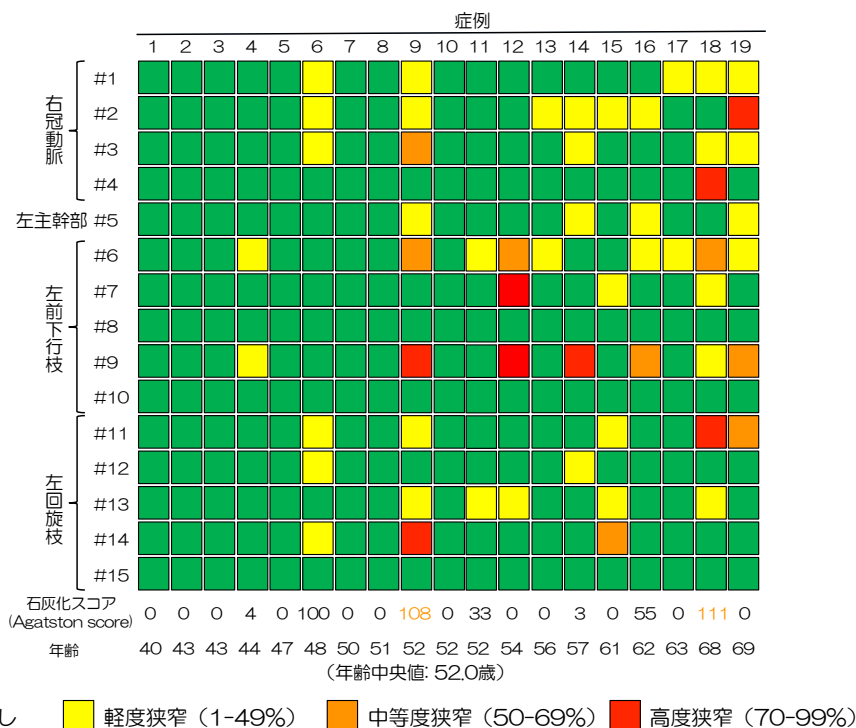


図10 冠動脈CT

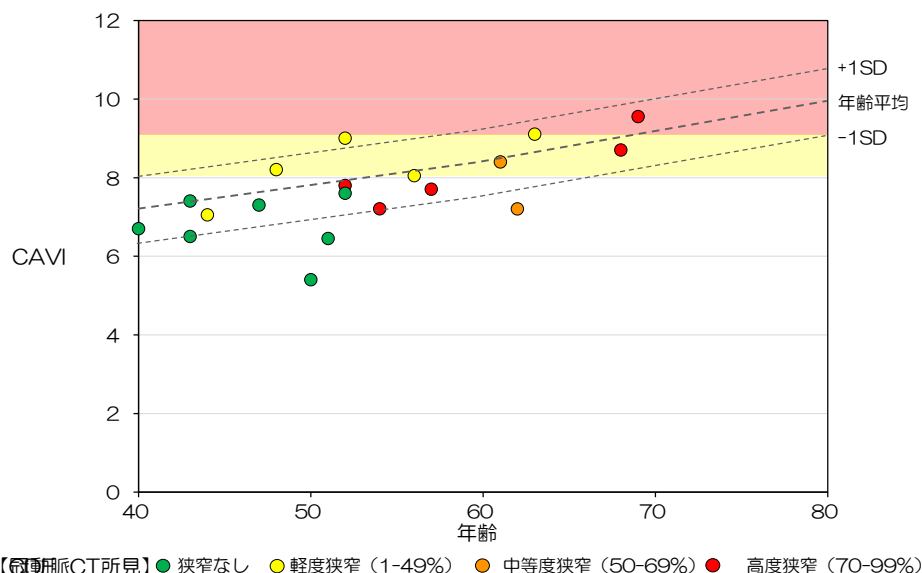


図 11 冠動脈 CT と CAVI

表 1 冠動脈狭窄のリスク因子

項目	オッズ比 (95% CI)	P-value
年齢 ≥ 52歳	(1.65-)	0.013
糖尿病	12.22 (0.83-780.51)	0.038
脂質異常症	10.46 (0.94-197.6)	0.045
高血圧症	3.99 (0.31-235.50)	0.333
肥満 (BMI ≥ 25)	0.25 (0.004-3.26)	0.333
喫煙歴あり	2.38 (0.25-34.73)	0.633
現在の喫煙あり	3.47 (0.28-57.34)	0.305
CD4 ≥ 500/μL	1.31 (0.14-13.27)	1.000
ABC使用歴あり	1.04 (0.10-9.80)	1.000
PI使用歴あり	1.93 (0.12-122.13)	1.000
エミシズマブ使用あり	8.69 (0.65-528.40)	0.131

Fisher's exact test (n=19)

3. HIV 感染血友病患者の長期療養体制の構築

北海道内の3つのブロック拠点病院（北海道大学病院、札幌医科大学附属病院、旭川医科大学病院）で、薬害被害者の医療情報・問題点を共有し適切な医療へとつなげること、および長期療養に関わる医療や福祉サービスを地域格差なく提供できる体制を構築することを目的として、2022年1月に「北海道薬害被害者医療支援プロジェクト」を発足した。今年度からは、拠点病院以外も含め、薬害被害者が通院しているすべての病院に対して「北海道薬害被害者医療支援プロジェクト」に参加してもらうよう依頼した。2023年2月時点で1施設を除き参加の回答を得た（1施設は回答待ち）。今年度は以下の活動を行った。

- 薬害被害者支援会議
 - 2022年8月25日 (Web)
 - 2023年2月2日 (Web)

- 薬害被害者に係る施設間情報共有
 - 2023年1月16日 (web)
 - 2023年2月2日 (web)

- メーリングリストを用いた最新情報の共有：適宜
- 薬害被害者の自宅への訪問：1件

個別救済に当たり各施設間で患者情報を共有する際や、Webでの事例検討の際には個人情報保護の観点から問題が生じる可能性があるため、それらに対する対策として、各施設で患者からの文書同意を取って施行した。

D. 考察

1. 血友病リハビリテーションについて

今年度は、COVID-19感染が終息していないことから、前年度同様個別リハビリ検診として行った。参加者は17名で2018年からの5年間で過去最多と

なったことから、本検診会のニーズは高いものと考えられた。

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。コロナ禍で自宅に引きこもる生活となり行動範囲が狭小化し身体機能の維持が困難になっていくことが危惧される。アンケート結果からは積極的に運動に取り組む症例も多かったが全く運動への意欲をもたない症例もおられ、今後の運動意欲向上のための対策が必要と思われた。また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（動画やダイレクトメールの利用）を検討する必要があると考えられた。また、5年連続でリハビリ検診に参加した患者についてのリハビリ検診の結果の年次推移をみると、6例中5例で運動機能の改善がみられていたことから、血友病患者への継続的なりハビリテーションの重要性が確認された。

昨年度および今年度はCOVID-19感染拡大の影響で、個別リハビリとして開催しているが、患者アンケートの結果では、集団検診よりも個別リハビリ検診を希望される患者さんが多くなっており、今後は患者の要望も踏まえてリハビリ検診の形態を考えていく必要があると考えられた。

2. 冠動脈CTについて

検査を施行したHIV感染血友病患者19例中7例に中等度から高度の冠動脈狭窄が認められた。冠動脈狭窄の危険因子の解析では、糖尿病や脂質異常症が抽出され、生活習慣の見直しが重要と考えられた。CAVIとの関連の検討では、冠動脈CTでの狭窄所見とCAVI値は有意な相関を認めなかった。CAVIは動脈硬化のスクリーニングとして簡便な検査だが、本検査のみでは冠動脈狭窄の予測としては不十分と考えられた。今回の検討では高度な冠動脈狭窄を認めた症例を含め、胸苦などの症状の既往がある症例は1例もみられなかったが、薬害被害者は高度な血友病性関節症を有している症例が多く、心臓に負荷がかかる労作自体が少ないために、冠動脈狭窄があっても症状がでていない可能性も考えられたことから、無症状であっても冠動脈スクリーニングを行う意義はあるものと思われた。また、歩行が不安定でトレッドミルによる運動負荷試験は困難な事が多い患者も多いことから、侵襲が少ない冠動脈CTはスクリーニングに適していると考えられた。

3. HIV感染血友病患者の長期療養体制の構築について

道内薬害被害者診療施設や薬害被害者支援団体（はばたき福祉事業団）などが連携することにより、道内全域の薬害被害者に対する支援をさらに強化することができるようになると考えられた。また、メーリングリストによる最新情報の共有を行うことにより、北海道全体のHIV/血友病の診療水準の向上に寄与するものと考えられた。

E. 結論

個別リハビリ検診は、リハビリテーションに対する患者の意識の向上につながっており、運動機能を維持するために重要と考えられた。また、冠動脈疾患への対応として生活習慣病の是正が重要と考えられた。今後も北海道内のブロック拠点病院および薬害被害者通院施設などと連携して、検診事業も含めた長期療養体制の整備をおこなっていく予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 遠藤知之、後藤秀樹、荒隆英、長谷川祐太、横山翔大、高橋承吾、米田和樹、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。日本エイズ学会誌 24: 13-20,2022.
2. Ara T, Endo T, Goto H, Kasahara K, Hasegawa Y, Yokoyama S, Shiratori S, Nakagawa M, Kuwahara K, Takakuwa E, Hashino S, Teshima T. Antiretroviral therapy achieved metabolic complete remission of hepatic AIDS related Epstein-Barr virus-associated smooth muscle tumor. *Antiviral Therapy* 27: 13596535221126828. DOI: 10.1177/13596535221126828, 2022
3. Fukushima A, Iwasaki K, Hishimura R, Matsubara S, Joutoku Z, Matsuoka M, Endo T, Onodera T, Kondo E, Iwasaki N. Three-stage total knee arthroplasty combined with deformity correction and leg lengthening using Taylor spatial frames and conversion to internal fixation for severe intra- and extra-articular deformities and hypoplasia in a patient with hemophilic knee arthropathy: A

case report. Knee 40: 90-96, 2022

イズ学会学術集会・総会、浜松、2022年11月
18-20日

2. 学会発表

1. Endo T, Imahashi M, Watanabe D, Teruya K, Minami R, Watanabe Y, Marongiu A, Tanikawa T, Heinzkill M, Shirasaka T, Yokomaku Y, Oka S: Assessment of the effectiveness, safety and tolerability of bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) in routine clinical practice: 12-month results of the retrospective patients in the BICSTaR Japan study. Asia-Pacific AIDS & Co-Infection Conference (APACC) 2022, Virtual, June 16-18, 2022
2. 遠藤知之:「長期療養時代を見据えた抗 HIV 療法」、第 71 回日本感染症学会東日本地方学術集会、札幌、2022 年 10 月 26 日
3. 遠藤知之:「増加する HIV 感染者の CKD/透析にどう対応するか?」、共催シンポジウム HIV 感染症と Aging、第 36 回日本エイズ学会学術集会・総会、浜松、2022 年 11 月 18-20 日
4. 遠藤知之、後藤秀樹、松川敏大、荒隆英、長谷川祐太、横山翔大、高橋承吾、須藤啓斗、宮島徹、橋野聡、豊嶋崇徳: 薬害 HIV 感染症患者における冠動脈スクリーニング 第 36 回日本エイズ学会学術集会・総会、浜松、2022 年 11 月 18-20 日
5. 松川敏大、遠藤知之、宮島徹、須藤啓斗、高橋承吾、横山翔大、長谷川祐太、荒隆英、後藤秀樹、橋野聡、豊嶋崇徳: HIV 感染者に対する骨代謝異常の後方視的解析 第 36 回日本エイズ学会学術集会・総会、浜松、2022 年 11 月 18-20 日
6. 荒隆英、遠藤知之、宮島徹、須藤啓斗、高橋承吾、横山翔大、長谷川祐太、松川敏大、後藤秀樹、橋野聡、豊嶋崇徳: 当院おける「いきなりエイズ」症例の患者特性の検討 第 36 回日本エイズ学会学術集会・総会、浜松、2022 年 11 月 18-20 日
7. 横山翔大、遠藤知之、宮島徹、須藤啓斗、高橋承吾、長谷川祐太、荒隆英、松川敏大、後藤秀樹、橋野聡、豊嶋崇徳: VGCV 中止による免疫回復にて改善を認めた CMV 感染症合併の AIDS 症例 第 36 回日本エイズ学会学術集会・総会、浜松、2022 年 11 月 18-20 日
8. 田澤佑基、遠藤知之、武熊洋、菅原満: ドルテグラビル/アバカビル/ラミブジン (DTG/ABC/3TC) から DTG/3TC への薬剤変更における薬剤師介入効果の検証 第 36 回日本エイズ学会学術集会・総会、浜松、2022 年 11 月 18-20 日
9. 吉田繁、松田昌和、今橋真弓、岡田清美、齊藤浩一、林田庸総、佐藤かおり、藤澤真一、遠藤知之、西澤雅子、椎野禎一郎、潟永博之、豊嶋崇徳、杉浦互、吉村和久、菊地正: 2021 年度 HIV-1 薬剤耐性検査外部精度評価の報告 第 36 回日本エ

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