

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
千田 尊子 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

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、集合および個別でのリハビリ検診を行った。また関節エコーによる血友病性関節症の評価を行った。さらに、長期療養体制整備の一環として発足した「北海道薬害被害者医療支援プロジェクト」での活動を推し進めた。リハビリ検診の結果、92%がロコモティブシンドロームの範疇であった。これまでの6年間のリハビリ検診結果のまとめにおいて、リハビリ検診会への参加回数が多い症例において、運動機能がより改善した傾向が見られた。北海道薬害被害者医療支援プロジェクトでは、北海道内の薬害被害者診療施設間で情報共有することにより薬害被害者に対する支援を強化することができた。さらに、薬害被害者の自宅訪問、療養通信の作成などにより、長期療養体制の構築に関して一定の成果が得られたと考えられる。

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. 関節エコーを用いて HIV 感染血友病患者における血友病性関節症の現状を評価する。
3. HIV 感染血友病患者の長期療養体制を構築する。

- 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 (TUG)
- HHD (Handheld dynamometer)
- In body 測定

<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

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、集合によるリハビリ検診会および個別リハビリ検診を行い身体機能の評価を行った。また、検診参加者に対して日常生活に関するアンケート調査を行った。さらにこれまでの6年間の健診データを解析した。

<身体機能評価項目>

- 関節可動域 (ROM・T)

- 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行い、個別検診の満足度や感想について調査した。

＜6年間の検診データ解析＞

- 2018年から2023年までの6年間に北海道大学病院で開催したリハビリ検診会に参加した薬害HIV感染症患者を対象として、運動機能検査の結果を解析した。リハビリ検診会に複数回参加した症例に関しては、初回データと最新データを比較し、運動機能の推移を検討した。

2. 当院通院中の血友病患者を対象として関節エコーを用いて肘・膝・足関節につきHEAD-USスコアによる血友病関節症の評価を行った。
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。さらに薬害被害者を対象とした療養通信を作成し長期療養に関する情報周知を行った。

（倫理面への配慮）

データの収集に際しては、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。なお、本研究班における「薬害被害血友病症例の多機関共同による運動機能と日常生活動作の調査（2022年～2024年）」および6年間の検診データの解析に関しては、当院の倫理委員会の承認を得て施行した。各施設間での患者情報の共有やWebでの事例検討の際には、各施設の個人情報保護委員会等で承認を得た書式により患者の文書同意を得て施行した。

C. 研究結果

1. リハビリ検診

○ 参加人数 12 名（集合 9 名、個別 3 名）

○ 参加者年齢（47 歳～73 歳）

＜集合リハビリ検診会＞

- 日時：2024 年 10 月 19 日（土）9:30～12:00
- 場所：北海道大学病院リハビリテーション部 運動療法室

＜個別リハビリ検診＞

- 開催時期：2024 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

＜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・肘関節・膝関節の障害が強くみられた。可動域の障害が特に目立ったのが足関節で12例中10例に障害が

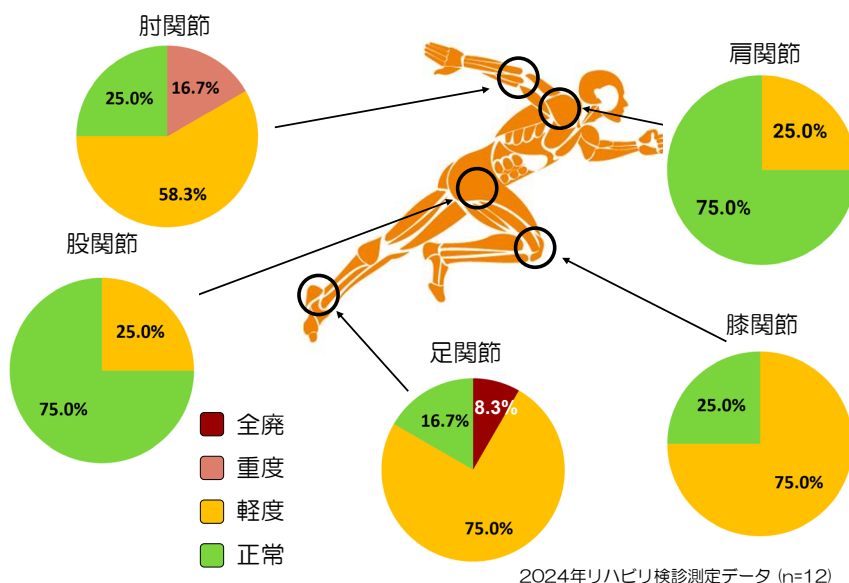


図1 関節可動域（ROM）

認められ1例ではほとんど関節が動かない全廃と判定された。膝関節では身障基準の重度の制限が1例、軽度の制限が9例に認められた。肘関節は重度の制限が2例、軽度の制限は7例に認められた。膝関節では軽度の制限が9例に認められた。肩関節の関節可動域は例年比較的良好であったが本年度は3例で軽度障害を認めた。徒手筋力テストの結果を図2に示す。足関節における筋力低下が目立ち、MMT3以下が3例に認められた。また可動域が比較的保たれていた股関節でも MMT4 の軽度の筋力低下が半数の6例で認められた。体組成計 (In body) での測定結果を図3に示す。体脂肪率は「標準」が9例中5例と半数以上を占めており、BMI も 7/9 (77.8%) が「普通」であった。一方、内臓脂肪レベルは 7/9

(77.8%) が「やや過剰」または「過剰」で、筋肉量は 7/9 (77.8%) が「少ない」という結果だった。特に、体重に対する脚部の筋肉量を示す脚点は、8/9 (88.9%) が「低い」という結果だった。また、基礎代謝レベルは 6/9 (66.7%) が「標準」であったが、体型判定では運動不足型が 4/9 (44.4%)、隠れ肥満型が 13/9 (33.3%) と筋肉量の少ない体型が多かった。Handheld dynamometer (HHD) で測定した膝伸展筋力 (体重比) の結果を図4に示す。院内歩行の自立が困難といわれる 0.25kgf/kg を下回る測定値が5名にみられた。また、加齢に従って減少していく傾向がみられ、いずれの年代においても、報告されている健常者の値よりも低値であった。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

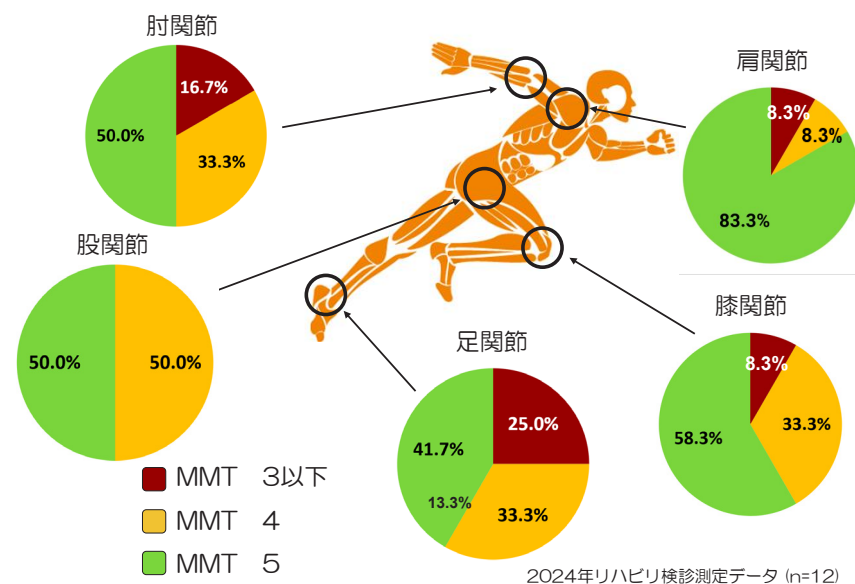


図2 徒手筋力テスト (MMT)

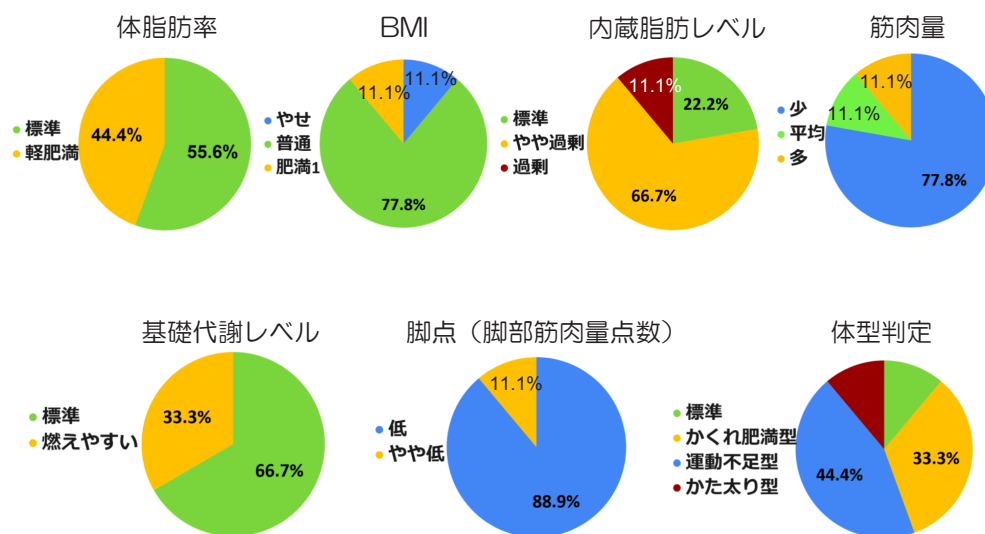


図3 体組成計測定結果

ティブシンドローム）機能評価基準では、正常1名、レベルS0名、A0名、B0名、C3名、D7名、E0名（棄権1名を含む）であり、レベルC以下の転倒危険群が12例中11例と92%を占めた（図5）。10m歩行速度は測定不可能であった1例を除く11例全例で屋外歩行カットオフ値の51.7m/minを上回っていた（図6）。加速度計による加速度の測定で測定可能であった11例中2例がカットオフ値1.85m/s²を下回っていた。

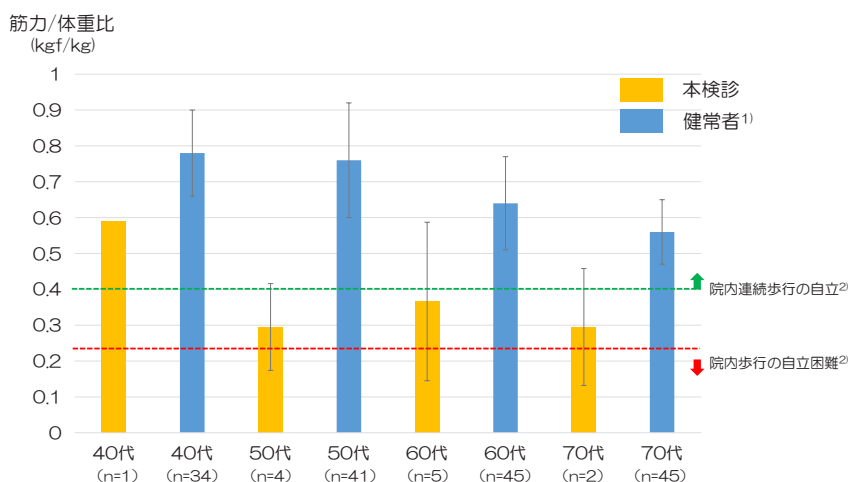
＜検診に対するアンケート結果＞

リハビリ検診のアンケート結果を図7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90%を以上を占めていた。リハビリ検診形態についてのアンケートでは、集合検

診の希望者数が個別検診の希望者数を上回っていた。

＜6年間の検診データ解析＞

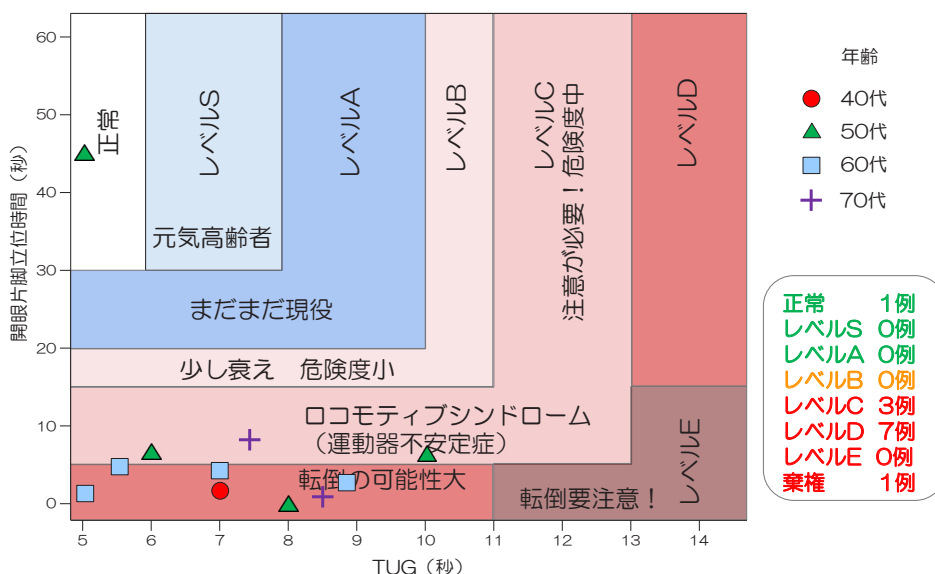
リハビリ検診には6年間で23名（のべ89名）の参加があった。参加者の年齢分布を図8に示す。直近参加時の年齢は43-72歳で中央値は54歳だった。全23例の初回参加時の運動器不安定症の評価結果を図9に示す。TUGはある程度保たれている症例が多い一方、開眼片脚立位時間は多くの症例で極めて低下しており、78.2%の症例が運動器不安定症すなわちロコモティブシンドロームの範疇であった。次に、リハビリ検診会に複数回参加した19名における初回データと最新データを比較した（図10）。10m歩行速度は初回と最新のデータで有意な差を認



1) 平澤ら, 理学療法ジャーナル 38: 330-333, 2004
2) 山崎ら, 総合リハビリテーション 30: 747-752, 2002

2024年リハビリ検診測定データ (n=12)

図4 HHD 膝伸展筋力（体重比）



参考: 日本整形外科学会
運動器不安定症機能評価基準

2024年検診測定データ (n=12)

図5 運動器不安定症の評価

めなかったが、握力と開眼片脚立位時間は改善傾向がみられ、TUG では統計学的に有意な改善を認めた。さらに、運動器不安定症評価基準においては、悪化が1例みられたものの、9例が維持、9例が改善し

ており、全体的には統計学的に有意な改善を認めた。さらに、2018年から6回すべてに参加した症例における運動器不安定症評価の年次推移では、6例中5例で運動機能の改善がみられた（図11）。次に運動

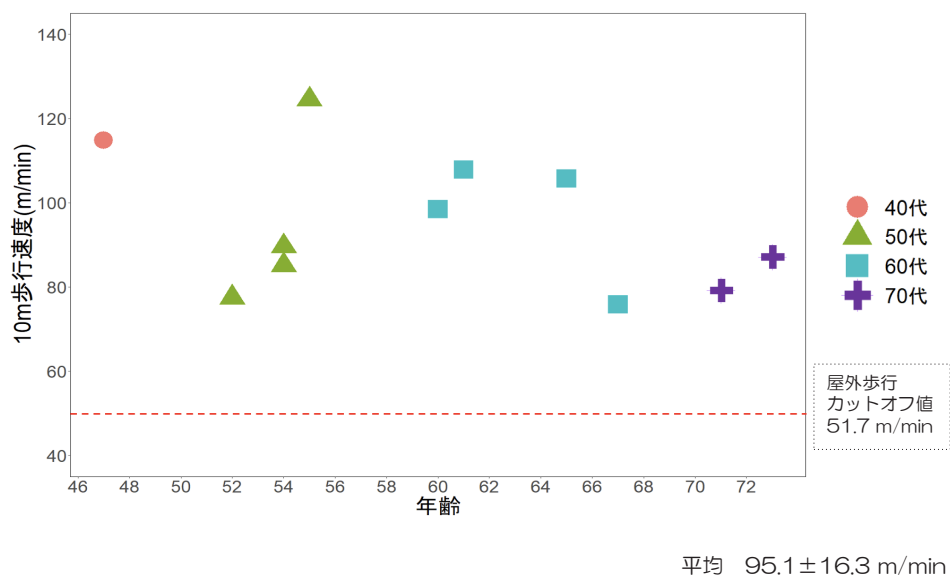


図6 10m 歩行速度と年齢

【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？】

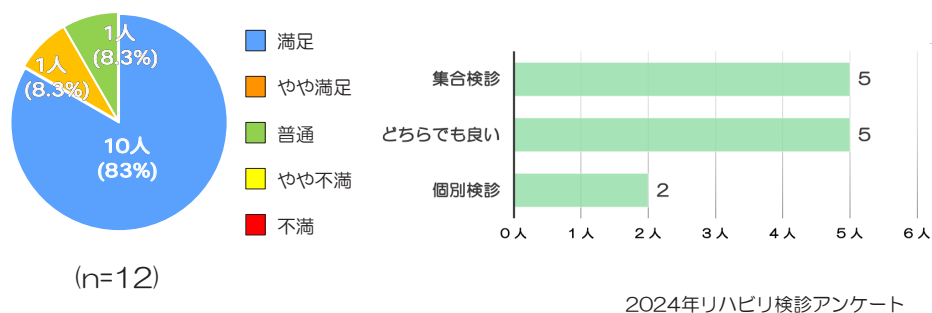


図7 リハビリ検診のアンケート結果

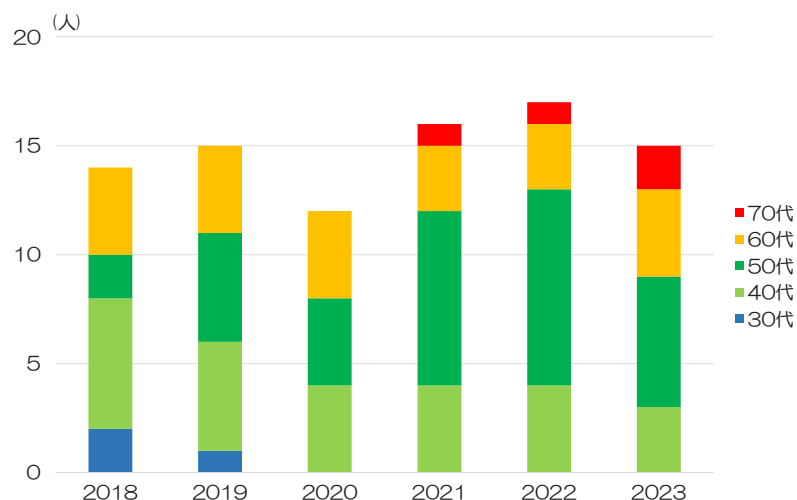


図8 リハビリ検診会参加時年齢

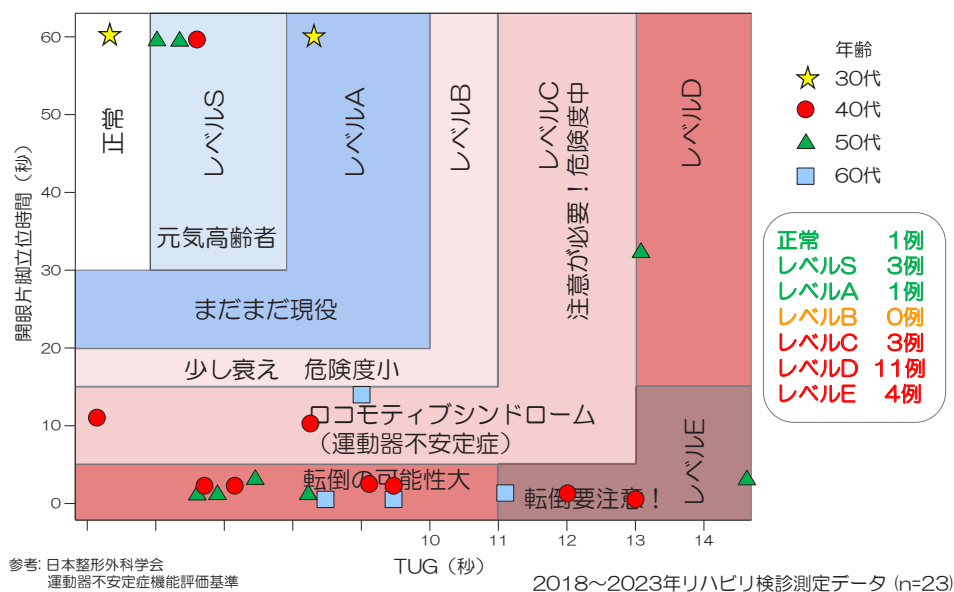


図9 運動器不安定症の評価 (初回参加時)

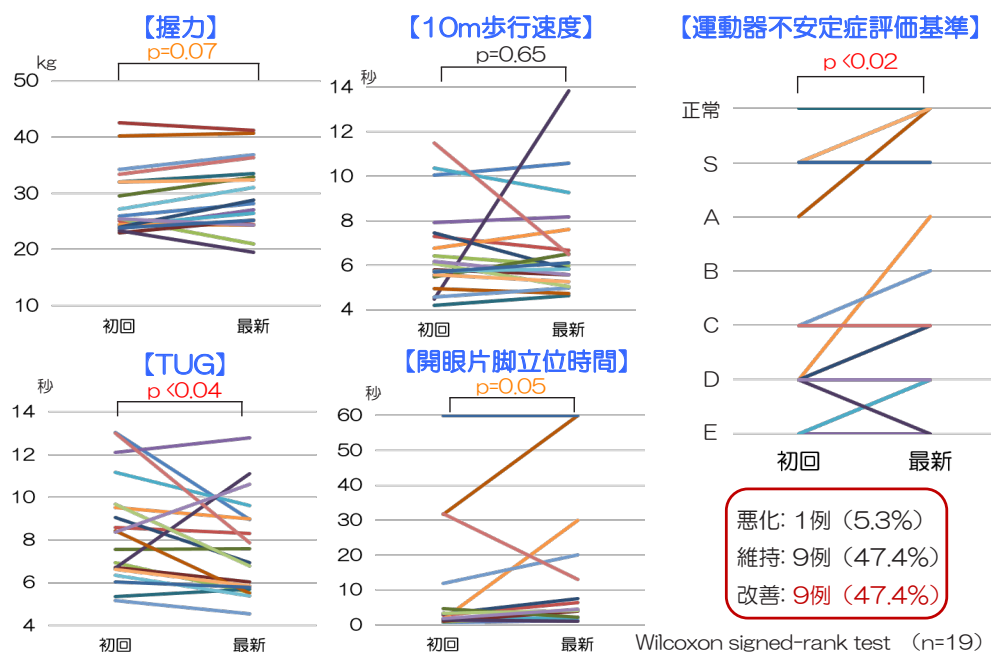


図10 運動機能の推移

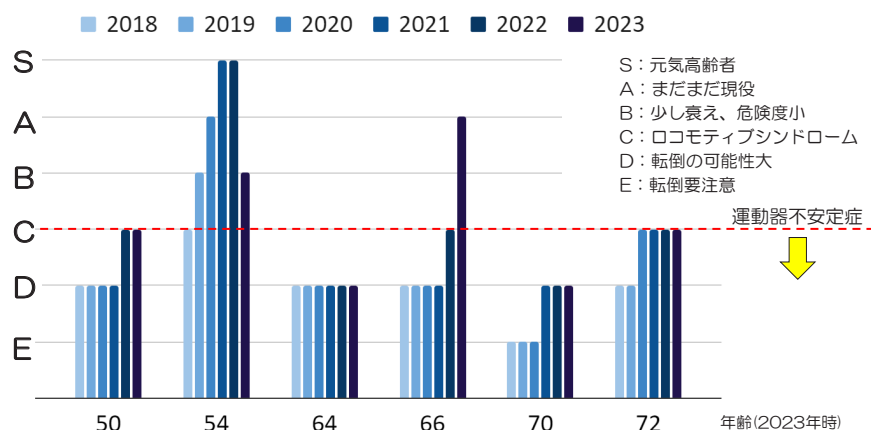


図11 運動器不安定症の年次推移 (全6回参加者)

機能改善に寄与する因子を検討した（表1）。年齢や血友病の種類、重症度、人工関節の有無、AIDS 発症歴、肝硬変の有無に関しては、いずれも運動機能改善とは関連を認めなかったが、リハビリ検診会への参加回数が4回以上症例において、運動機能がより改善した傾向が見られた。

2. 関節エコーによる血友病関節症の評価

関節エコーによる HEAD-US のスコアでは、多くの症例において高度な関節症を認めた（図12）。関節評価のまとめを表2に示す。関節部位別では、肘関節や膝関節と比較して足関節の関節障害が強い傾向があった。また、年齢が55歳以上、重症血友病患者において関節障害がより進んでいた。

表1 運動機能改善に寄与する因子

項目	分類	運動機能改善症例	オッズ比 (95% CI)	P-value
年齢	<54歳 ≥54歳	4/9例 (44.4%) 5/10例 (50.0%)	1.24 (0.15-10.79)	1.00
血友病	A B	6/16例 (37.5%) 3/3例 (100%)	- (0.50-)	0.09
血友病重症度	中等症/軽症 重症	0/2例 (0.0%) 9/17例 (52.9%)	- (0.17-)	0.47
人工関節	なし あり	6/12例 (50.0%) 3/7例 (42.9%)	0.76 (0.08-6.93)	1.00
AIDS発症歴	なし あり	8/18例 (44.4%) 1/1例 (100%)	- (0.03-)	0.47
肝硬変	なし あり	5/11例 (45.5%) 4/8例 (50.0%)	1.19 (0.14-10.54)	1.00
検診会参加	<4回 ≥4回	1/7例 (14.3%) 8/12例 (66.7%)	10.37 (0.83-616.23)	0.06

Fisher's exact test (n=19)

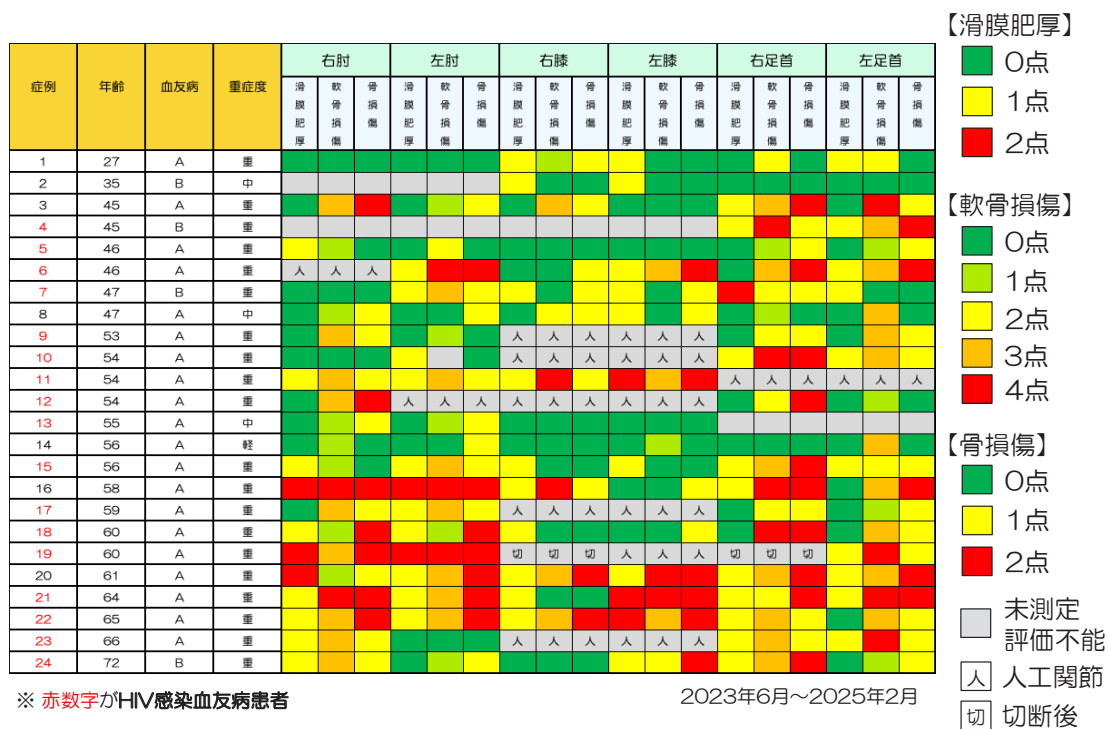


図12 HEAD-US Score

3. HIV 感染血友病患者の長期療養体制の構築

北海道内の薬害被害者が通院している医療機関等で構成されている「北海道薬害被害者医療支援プロジェクト」では、今年度以下の活動を行った。

○薬害被害者支援会議

- 2024 年 5 月 30 日 (Web)
- 2024 年 3 月 6 日 (Web)

○薬害被害者に係る施設間情報共有

- 2024 年 4 月 11 日 (web)
- 2025 年 3 月 6 日 (web)

○メーリングリストを用いた最新情報の共有：計 2 回

また、薬害被害者の長期療養のための北海道大学の取り組みとして、薬害被害者向けの療養通信「かけはし」を 2 回発行した。また、薬害被害者の自宅訪問を 1 件行った。さらに、これまで緊急時のための血友病の患者カードを作成して薬害被害者に配布していたが、今年度はさらにお薬手帳に貼付できる緊急時シールを作成した (図 13)。

表 2 関節評価のまとめ

【関節部位別評価】

関節部位	平均 Score	評価関節数
右肘	3.7	21
左肘	3.8	20
右膝	2.4	17
左膝	2.9	17
右足首	4.2	21
左足首	3.9	22

【年齢別評価】

年齢	平均 Score	評価関節数
55歳未満	2.9	55
55歳以上	4.1	63

【血友病重症度別評価】

血友病重症度	平均 Score	評価関節数
軽症/中等症	1.1	16
重症	3.9	90

2023年6月～2025年2月

Figure 13 displays the 'Emergency blood友病 patient seal' (血友病緊急時シール). The seal is divided into three main sections:

- Top Section (Cover Sheet):** Features the title 'おくすり手帳' (Medicine Book) and a box for the patient's name '北大 太郎 様' (Hokkaido University, Mr. Taro). It also includes a note about the seal's purpose for emergency use.
- Middle Section (Patient Information Form):** Contains fields for patient details such as 'フリガナ' (Furigana), '生年月日' (Date of Birth), '血液型' (Blood Type), and '住所' (Address). It also includes a section for '緊急連絡先' (Emergency Contact).
- Bottom Section (Medical History Form):** Includes a section for '血液凝固障害のある患者です' (Patient with coagulation disorder) and a box for the patient's name '北大 太郎 様'.

図 13 血友病緊急時シール

D. 考察

1. リハビリ検診について

身体機能測定の結果からは、足関節および肘関節、膝関節の障害が特に強く、このことが日常生活活動動作や歩行動作能力の低下につながりやすいと思われた。今後高齢化が進むにつれ、運動器不安定症レベルのさらなる悪化、転倒、骨折、関節内出血などによる日常生活活動動作の低下が危惧される。外来リハビリテーションの継続や自宅リハビリテーションの動画提供、ゴムバンドや自宅にある椅子など比較的簡便な運動補助具を用いた運動の啓発などにより少しでも ADL の維持、改善に努めることが大切と考えられた。

6 年間の検診データの検討において、10m 歩行速度や TUG は比較的保たれていたが、開眼片脚立位時間が高度に低下している症例が多くみられた。このことから、血友病性関節症に伴う関節可動域の減少によりバランス能力が低下していると考えられ、冬期の凍結路などでの歩行には十分注意が必要であると考えられた。また、運動機能の維持を目的として始めたリハビリ検診会だが、半数近くの症例で運動機能の改善を認めたことや、リハビリ検診会への参加が多い症例では、運動機能の改善例が多い傾向にあったことから、定期的な運動機能の測定が日々の運動への意欲向上につながった可能性があると考えられた。

2. 関節エコーについて

関節エコーは、早期の関節症を見つけることの有用性は確立しているが、すでに明らかな関節症を有する患者への有用性は不明である。しかしながら、現在の関節の状態を点数化して把握することにより、関節症のさらなる悪化を予防するための意識付けになる可能性が考えられた。

3. HIV 感染血友病患者の長期療養体制の構築について

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」において、北海道内の薬害被害者診療施設間等で情報共有することにより薬害被害者に対する支援を強化することができたと考えられる。患者宅への訪問は生活環境をより深く理解でき、今後の支援に活かせると考えられるが、受け入れ患

者が少ないのが課題である。また、自宅訪問・療養通信作成など、様々な形での患者療養支援や個別救済を今後も継続していく予定である。

E. 結論

様々な形での患者支援の体制により、濃密な個別救済が可能になったと考えられる。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等と連携して、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

英文

1. Hagiwara T, Yotsuyanagi H, Fujii T, Endo T, Nagao A, Mita E, Yotsumoto M, Amano K, Ito T, Tokomatsu Y, Ukita M, Suzuki T, Watanabe T, Kinai E, Fukutake K. Pan-Genotypic DAA Therapy for HCV Genotypes Not Covered by Health Insurance for Hemophilia Patients with or without HIV in Japan: Report of a Joint Multi Institutional Study of the Clinical Study Group for AIDS Drugs. The Journal of AIDS Research. 26:7-13, 2024.
2. Kimura K, Tanuma J, Kimura M, Imamura J, Yanase M, Ieiri I, Kurosaki M, Watanabe T, Endo T, Yotsuyanagi H, Gatanaga H. Safety and tolerability of OP-724 in patients with haemophilia and liver cirrhosis due to HIV/HCV coinfection: an investigator-initiated, open-label, non-randomised, single-centre, phase I study. BMJ Open Gastroenterol. 11: e001341, 2024.
3. Koga M, Fukuda A, Nojima M, Ishizaka A, Itoh T, Eguchi S, Endo T, Kakinuma A, Kinai E, Goto T, Takahashi S, Takeda H, Tanaka T, Teruya K, Hanai J, Fujii T, Fujitani J, Hosaka T, Mita E, Minami R, Moro H, Yokomaku Y, Watanabe D, Watanabe T, Yotsuyanagi H. Non-acquired immunodeficiency syndrome defining malignancies in people living with haemophilia and human immunodeficiency virus after direct-acting antiviral era. Glob Health Med. 6:316-323, 2024.
4. Yokomaku Y, Teruya K, Watanabe D, Endo T, Minami R, Taguchi N, Cassidy T, Marongiu A,

Thorpe D, Shirasaka T, Oka S. Bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) in treatment-naïve and treatment-experienced people with HIV: 12-month virologic effectiveness and safety outcomes in the BICSTaR Japan cohort. PLOS ONE. 20: e0313338. doi: 10.1371/2025

和文

1. 田澤佑基、遠藤知之、武隈洋、菅原満：dolutegravir/lamivudine への薬剤変更における薬剤師介入の効果、日本エイズ学会誌 26:77-84,2024.
2. 松川敏大、遠藤知之、永井惇、宮島徹、須藤啓斗、長谷川祐太、荒隆英、後藤秀樹、豊嶋崇徳：HIV 陽性者における性感染症の実態、日本エイズ学会誌 26:132-138,2024.
3. 遠藤知之、後藤秀樹、松川敏大、荒隆英、長谷川祐太、須藤啓斗、宮島徹、永井惇、豊嶋崇徳：2 剤療法施行中の HIV 陽性者における Blip および Target Not Detected (TND) 維持率の検討、日本エイズ学会誌 (in press)

2. 学会発表

1. 遠藤知之、渡部恵子、原田裕子、由利真、千田尊子、後藤秀樹、松川敏大、荒隆英、長谷川祐太、宮島徹、長井惇、森木朝子、藤谷順子、豊嶋崇徳：HIV 感染合併血友病患者の運動機能評価およびリハビリテーションの有用性 第 38 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2024 年 11 月 28-30 日
2. 松川敏大、遠藤知之、森木朝子、長井惇、宮島徹、長谷川祐太、荒隆英、後藤秀樹、豊嶋崇徳：AIDS 患者の髄液病原体網羅的解析を目的としたマルチプレックス PCR の有用性についての検討 第 38 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2024 年 11 月 28-30 日
3. 長谷川祐太、遠藤知之、宮島徹、長井惇、森木朝子、松川敏大、荒隆英、後藤秀樹、豊嶋崇徳：ART が奏効した難治性サイトメガロウイルス腸炎の 1 例 第 38 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2024 年 11 月 28-30 日
4. 田澤佑基、松川敏大、新井崇之、遠藤知之、武隈洋、菅原満：簡易懸濁法でドラビリンとドルテグラビルを投与後に血漿中薬物濃度を測定した一例 第 38 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2024 年 11 月 28-30 日
5. 新井崇之、田澤佑基、遠藤知之、武隈洋、菅原満：持続性注射薬カボテグラビル+リルピビルン (CAB+RPV) 使用患者の臨床的特徴 第 38 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2024 年 11 月 28-30 日
6. 渡部恵子、センテノ田村恵子、遠藤知之、武内阿味、熊谷泰恵、石田陽子、尾谷ゆか、山口み

なみ、北村未季、松川敏大、長谷川祐太、後藤秀樹、豊嶋崇徳：北海道ブロック「HIV/AIDS 出張研修」12 年間の実践報告 第 38 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2024 年 11 月 28-30 日

7. 横山翔大、鈴木陶磨、山川知宏、金澤沙衣、佐々木育子、濱名かおる、田中亜里紗、小川健一郎、築田昌明、菊地慶介、遠藤知之、若狭健太郎：B 細胞性リンパ腫と T 細胞性リンパ腫の同時発症を認め診断、治療に難渋した AIDS リンパ腫の剖検例 第 38 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2024 年 11 月 28-30 日
8. Boffito M, Brunetta J, Levy I, Yang CJ, Portilla J, Barra E, Vogelmann R, Endo T, Robineau O, Sarmati L, Thorpe D, Marongiu A, Cassidy T, Welzen B. Real-world effectiveness in treatment-experienced (TE) people with HIV (PWH) switching to bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) with distinct patterns of self-reported adherence. HIV drug therapy Glasgow, Glasgow, November 10-13, 2024

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