

a) 血友病患者は製剤により C 型肝炎ウイルス (HCV) に感染している者が多く、肝障害が手術時の障害となってくるケースがしばしば見られている。実際、当院で 2006 年 5 月から 10 月の半年間に手術を行なった 15 名のうち、HCV に感染していた者は 12 名 (80%) にのぼり、そのうち 5 名は HIV にも重複感染していた。臨床チームを組織したことで、このようなケースへの対応がスムーズとなり、遺伝子治療に向けての体制整備という目標を別としても、患者の診療に裨益するところ大であった。2007 年 1 月には、他院で肝硬変のため関節手術を見合わされていた HCV・HIV 重複感染例の状態評価を臨床チームが行うことで、安全に手術に持っていくことができている。遺伝子治療に際しても肝障害の起きるリスクが想定され、各専門の医者がチームに参加して患者の状態把握を行いながら治療に当たる体制が必須となると考えている。

b) 末梢血単核球(PBMC)から RNA を回収すると、 $10^6$  の PBMC から得られる total RNA 量は  $0.37 \mu\text{g}$  から  $1 \mu\text{g}$  の範囲でばらついた。この量の RNA から cDNA を作成し、T7 transcription による 1 回増幅をかけることで、マイクロアレイによる発現解析を行えることを確認できた。一方、手術時の滑膜から回収できる RNA 量を予備的に検討したところ、およそ 5mm 大の検体から  $8 \mu\text{g}$  の RNA が回収できることが分かり、滑膜を用いての発現解析に量的な問題は無いことが分かった。

#### D. 考察

血友病患者を全科的に把握して診療するチームは、とりわけ HCV・HIV 重複感染

を有する患者での関節症手術の術前・術後の評価と対応に有効に機能した。遺伝子治療の臨床試験時にもこの臨床チームが有効に機能すると考えている。この臨床チームは、恒常的に患者検討会を開いて受診患者の状態を把握し、診療情報を蓄積するとともに、院内のトランスレーショナルリサーチコーディネーター (TRC) とも連携して、臨床試験に応じられる体制を整えていく。また、院内には国際基準を満たす治療ベクター開発室が設立されているので、その利用についても検討を行っていく。

関節症の分子成因の解析については、まだ予備実験の段階であるが、滑膜細胞での網羅的な遺伝子発現解析を行うのに十分な量の RNA を手術検体から得られる見通しが得られた。今後、他の成因 (リウマチ、変形性関節症など) による関節炎との比較解析を行い、血友病関節症に特異的な遺伝子発現を明らかにしたい。

#### E. 結論

遺伝子治療の臨床応用へ向けて、治験病院の中に、血友病患者を合併症も含めてトータルに把握・対応するチームを結成した。このチームは、とりわけ HCV 感染と肝障害を合併した血友病患者の関節症手術を安全に施行するうえで有効に機能した。

#### 研究発表

1. Ide F, Nakamura T, Tomizawa M, Kawana-Tachikawa A, Odawara T, Hosoya N, Iwamoto A. Peptide- loaded dendritic-cell vaccination followed by treatment interruption for chronic HIV-1 infection: A phase 1 trial. J. Med. Virol. 78: 711-18, 2006.

2. Koga I, Odawara T, Matsuda M, Goto M,  
Nakamura T, Iwamoto A. Analysis of HIV-1  
sequences before and after co-infecting syphilis.  
Microbes Infect. 8: 2872-2879, 2006

知的所有権の出願・取得状況  
特になし

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）

分担研究報告書

血液凝固異常症の QOL に関する研究

分担研究者：瀧 正志（聖マリアンナ医科大学助教授 聖マリアンナ医科大学横浜市西部  
病院小児科部長兼周産期センター長）

研究要旨

血友病等の血液凝固異常症の QOL は、出血そのもの、筋骨格系障害や頭蓋内出血などの出血の結果生じる合併症、HIV 感染症、HCV や HBV 感染に基づく肝疾患など多くの要因に影響され、さらに疾患に対する偏見・差別などの社会的問題の関与が非加熱凝固因子製剤に因る HIV 感染により加味された。本研究は、血液凝固異常症の QOL 調査を包括的に行い、血液凝固異常症患者の治療の向上と QOL の向上に貢献することを目的とするものである。包括的な調査を行なうため血友病医療に関係する各職種および患者を含めた研究協力者を血液凝固異常症 QOL 調査運営委員として選定した。調査方法はアンケート形式で、全国の医療施設の担当医のみならず患者組織を介し患者および保護者に配布し、調査用紙を匿名で事務局に直接返送してもらう方式を取ることにした。調査項目は全年齢に共通の質問と、18 歳以上の対象に限定した質問に 2 つに分けた。本年度の研究は、QOL 調査票を全国の凝固異常症患者に郵送するまでとし、次年度はその回収と解析を行い、血液凝固異常症患者の治療の向上と QOL の向上に貢献するための提言を行ないたい。

A. 研究目的

血友病等の血液凝固異常症の QOL は、出血そのもの、出血の結果として生じる筋骨格系障害、頭蓋内出血などの合併症のほか、HIV 感染症、HCV や HBV 感染に基づく肝疾患など多くの要因に影響されることが推測される。疾患に対する偏見・差別などの社会的問題の関与が 1980 年台前半に巻き起こされた非加熱凝固因子製剤に因る HIV 感染により加味され社会的にも解決されるべき多くの課題が残されている。本研究は血液凝固異常症の QOL 調査を包括的に患者の視点に立脚して行うことにより、血液凝固異常症の出血、HIV 感染、肝疾患、社会的問題の面から総合的に評価し、血液凝固異常症患者の治療の向上と QOL の向上

に貢献することを研究目的とする。

B. 研究方法

患者の視点に立脚した調査となるよう医師のみならず血友病治療に関係する患者を含めたさまざまな職種の研究協力者による包括的な研究を目指す。調査項目は、疾患、出血頻度、在宅自己注射、定期補充療法、筋骨格系障害、HIV 感染、肝炎、ADL(activity of daily living)、社会生活、差別などについて調査する。調査方法は、血液凝固異常症全国調査で構築されたネットワークをもとに全国の医療施設の担当医および協力の得られた全国各地の患者組織を介して患者および保護者に調査票を配布した。2 か所以上から依頼された場合は一

通のみ記入し、匿名で事務局に料金後納郵便で直接返送してもらうようにした。調査用紙の回収と整理は聖マリアンナ医科大学小児科で行い、集計および解析は同大学附属研究施設で行う。本年度は調査項目の作成と調査用紙の発送および回収を行い、次年度は解析および血液凝固異常症の QOL 改善のための提言をする。

(倫理面への配慮)

研究対象者である血友病等の血液凝固異常症患者に対する人権擁護上の配慮は、患者個人が特定できる調査項目を調査項目に含めないなど倫理面への配慮には十分留意した。

### C. 研究結果

研究目的を達成するために血友病医療に関係する各職種および患者を含めた研究協力者を血液凝固異常症 QOL 調査運営委員として選定した。

血液凝固異常症 QOL 調査運営委員：

瀧 正志 (運営委員長)、立浪 忍 (聖マリアンナ医科大学医学統計助教授)、白幡 聡 (産業医科大学小児科教授)、三間屋 純一 (静岡県立こども病院副院長)、牧野 健一郎 (産業医科大学リハビリテーション医学講座助手)、竹谷 英之 (東大医科研関節外科講師)、吉川喜美枝 (聖マリアンナ医科大学病院看護部看護師長)、小島 賢一 (荻窪病院血液科臨床心理士)、和田 育子 (荻窪病院血液科看護主任)、大平勝美 (はばたき福祉事業団理事長)、仁科 豊 (仁科法律事務所弁護士)、花井十伍 (ネットワーク医療と人権)

調査票の作成は委員の職種により以下の4分野に分割し、それぞれの分野の調査票

を作成した。a)医療 (三間屋、白幡、瀧)、b)筋骨格系障害、ADL (竹谷、牧野)、c)社会的問題、心理的問題 (小島、吉川、和田)、d)患者サイドから見た社会生活、差別 (大平、仁科、花井)、e)自由記載欄 (立浪)。さらに各グループから提出された調査票の重複する部分を削除し、また回答しやすいようにレイアウトするなど全委員で討議を重ね最終的な QOL 調査票 (別紙参照) を作成した。

調査項目は全年齢に共通の質問と、18歳以上の対象に限定した質問に2つに分けた。全年齢に共通の質問は、1) 疾患名、年齢、性別、最近1年間の出血頻度などの患者の現在の状況、2) 重症度、頭蓋内出血の既往、インヒビターの有無、在宅自己注射、定期補充療法などこれまでの経緯や治療の状況、3) 関節、筋肉の状態、関節手術、日常動作などについて、4) 医療機関について、5) 学校生活、社会生活に関することである。18歳以上の対象に限定した質問は1) HIV感染、肝炎、2) 就職に関することである。さらに対象全例に対して自由記載の項目を設けた。調査方法はアンケート形式で、血液凝固異常症全国調査で構築されたネットワークをもとにした全国の医療施設の担当医のみならず患者組織を介し患者および保護者に配布し、調査用紙を料金後納郵便として匿名で事務局に直接返送してもらう方式を取ることとした。

### D. 考察

研究成果を出すのは来年度である。国際的には日本の血液凝固異常症の QOL の貴重な資料として、社会的には、血液凝固異常症患者の治療の向上と QOL の向上に貢

献するための提言をする貴重な資料となる  
ことが期待される。

#### E. 結論

今年度は、血友病医療に関係する各職種  
から血液凝固異常症 QOL 調査運営委員を  
決定した。調査の行ない方、QOL 調査内容  
について各委員からそれぞれの立場で十分  
な意見を出し合った。現在、調査票を最終  
的なものとし全国に発送した。次年度はそ  
の回収と解析を行い、血液凝固異常患者  
の治療の向上と QOL の向上に貢献するた  
めの提言を行ないたい。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1)白幡聡、岡敏明、福武勝幸、新井盛大、  
花房秀次、瀧正志、長尾大、三間屋純一、  
芳賀信彦、高松純樹、神谷忠、嶋緑倫、垣  
下栄三、竹谷英之、高田昇、小林正夫、内  
田立身、小野織江、吉岡章：インヒビター  
保有血友病患者における遺伝子組換え活性  
型血液凝固Ⅶ因子製剤（注射用ノボセプ  
ンR）の長期安全性および有効性：5年間の市  
販後調査中間解析報告．血栓止血誌  
17(3)：331-344,2006

2)山崎哲、細谷由紀子、鈴木典子、山崎法  
子、安室洋子、高山成伸、大井千愛、瀧正  
志：循環抗凝血素を有する症例における凝  
固因子活性測定．日本検査血液学会誌  
7(2)：270-277,2006

##### 2. 学会発表

1)瀧正志：血友病治療一定期補充療法一。  
第109回日本小児科学会 2006

2)Taki M, Tatsunami S, Ohi C, Mimaya J,

Shirahata A：Severity and therapeutic  
response of liver diseases in Japanese  
HCV-infected patients with coagulation  
disorders. The XXVth WFH 2006

3)立浪忍、瀧正志、三間屋純一、白幡聡：  
本邦の血液凝固異常症における2000年か  
ら2005年までの死亡例について—血液凝  
固異常症全国調査より—。第68回日本血液  
学会・第48回日本臨床血液学会会合同総会  
2006

4)田中一郎、天野景裕、瀧正志、岡敏明、  
白幡聡、高田昇、高松純樹、竹谷英之、花  
房秀次、日笠聡、福武勝幸、松下正、三間  
屋純一、嶋緑倫：本邦における後天性凝固  
因子インヒビターの前方視的調査研究。第  
29回日本血栓止血学会 2006

5)瀧正志、立浪忍、白幡聡、三間屋純一：  
HIV感染血液凝固異常症におけるC型肝炎  
の現状と2005年までの治療状況につい  
て：2005年度血液凝固異常症全国調査より。  
第20回日本エイズ学会 2006

6)立浪忍、浅原美恵子、桑原理恵、白幡聡、  
三間屋純一、瀧正志：HIV感染血液凝固異  
常症におけるリボジストロフィーと乳酸ア  
シドーシスの状況。第20回日本エイズ学会  
2006

#### H. 知的所有権の出願・取得状況

本研究とは関係がない。

## QOL 調査票

回答は該当する□にチェック、あるいは（ ）欄には御記入下さい。

### 1) 患者さんの現在の状況について

1-1) 回答者は? ①患者さん本人 ②保護者 ③配偶者 ④兄弟 ⑤その他

1-2) 患者さんのお住まいは? 都道府県名 ( )

1-3) 患者さんの性別 ①男性 ②女性

1-4) 患者さんの年齢 ( ) 歳

1-5) 患者さんの体重 ( ) kg

### 1-6) 患者さんの病気の種類

①血友病A ②血友病B ③血友病以外の凝固異常症 ( )  
④わからない

### 1-7) 昨年1年間の出血(総出血回数)は?

①なし  
②あり(相当する回数にチェックして下さい)  
( 5回未満 5~9回 10~19回 20~49回 50回以上 )

### 1-8) そのうち昨年1年間の関節内出血(総出血回数)は?

①なし  
②あり(相当する回数にチェックして下さい)  
( 5回未満 5~9回 10~19回 20~49回 50回以上 )

### 1-9) 過去あるいは現在(最近1年)とくに出血しやすい関節(同じ関節に年間12回以上)の有無は?

①なし  
②過去、現在ともあり(複数回答可)(足首 膝 肘 肩 股 その他)  
③過去にはあったが、現在なし(複数回答可)(足首 膝 肘 肩 股 その他)  
④過去にはなかったが、現在はあり(複数回答可)(足首 膝 肘 肩 股 その他)  
⑤わからない

### 1-10) 昨年1年間の凝固因子製剤注射の有無(注射回数)は?

①なし ②あり(約 回)

### 1-11) そのうち定期補充(出血していない時に予防を目的に週に数回、定期的に製剤を注射すること)など予防のための注射の有無は?

①なし ②あり(約 回)

2) これまでの経緯や治療の状況について

血友病以外の方は、2-1) から2-5) までをスキップし4ページの2-6) へ進んで下さい

2-1) 凝固因子活性(重症度)は下記のどれですか?

- ① 1%未満(重症)    ② 1-5%未満(中等症)    ③ 5%以上(軽症)    ④ わからない

2-2) インヒビター(凝固因子製剤の働きを妨害する抗体)はありますか?

- ① 現在あり    ② 過去はあったが現在なし    ③ 過去、現在ともなし    ④ わからない

#①「現在あり」②「過去はあったが現在なし」の方に質問します。

③④の方は次頁の2-3)へ  
進んで下さい。→ 次頁へ

a) インヒビターが見つかった年齢は? ( ) 歳

b) インヒビターが見つかった契機は?(複数回答可)

- ① 定期的な検査で偶然  
② 止血効果が悪いため検査した  
③ 重篤な出血で治療中あるいは治療後に  
④ その他 ( )  
⑤ わからない

c) 最近(過去1年の最も新しい時期)のインヒビターの値は? ① ( ) ベセスダ単位    ② わからない

d) これまでのインヒビターの最高値は? ① ( ) ベセスダ単位    ② わからない

e) 免疫寛容療法を行なったことがありますか?

- ① あり    ② なし    ③ わからない

#①「あり」の方に質問します。

i) その効果はどうでしたか?

- ① インヒビターが消失し終了  
② インヒビターが消失し継続中  
③ インヒビターは消失していないが継続中  
④ インヒビターが消失しなかったので中止  
⑤ その他の理由で中止  
⑥ わからない

ii) インヒビター用の止血治療薬(ノボセブン、ファイバ)の不満な点はありますか?

(複数回答可)

- ① 不満なし    ② 出血予防薬として効果が不十分  
③ 止血効果が不十分    ④ 注射回数が多すぎる  
⑤ 血栓症の心配    ⑥ 高価    ⑦ わからない  
⑧ その他 ( )

2-3) 出血時に行なう在宅自己注射(家庭療法)をしていますか?

①していない    ②している    ③練習中

#②「している」、③「練習中」の方に質問します。

#①「していない」の方に質問します。

a) 「していない」理由は何ですか? (複数回答可)

①出血がほとんどない  
 ②軽症あるいは中等症なので  
 ③まだ小さい  
 ④医師に勧められたが不安あるいは自信がない  
 ⑤面倒くさい  
 ⑥開始したいが指導者がいない  
 ⑦医師に勧められない  
 ⑧その他 ( )  
 ⑨わからない

a) 開始年齢は? ( ) 歳から

b) 注射は主に誰がしていますか?

①本人    ②保護者  
 ③開始時は保護者、現在は本人  
 ④その他 ( )

c) 在宅自己注射についてのご意見・感想 (複数回答可)

①継続したい    ②もうやめたい  
 ③もっと早く開始できればよかった  
 ④出血時の不安がなくなった  
 ⑤出血の度に通院する不便がなくなった  
 ⑥活動範囲が広がった  
 ⑦その他 ( )

2-4) 定期補充療法(出血していない時に予防を目的に週に数回、定期的に製剤を注射すること)をしていますか?

①現在している    ②過去にしたが、現在はしていない    ③したことがない

#①②の方に質問します。

#③の方は次頁の2-5)へ進んで下さい。

a) 注射は主に誰がしていますか、あるいはしていましたか? (ただし、練習期間の注射は除きます)

①本人    ②保護者    ③医療従事者    ④開始時は医療従事者、現在は保護者  
 ⑤開始時は医療従事者、現在は本人    ⑥開始時は医療従事者、次に保護者、現在は本人  
 ⑦開始時は保護者、現在は本人    ⑧その他 ( )

b) 主な注射の方法は?    ①その度に静脈に注射    ②中心静脈カテーテルなど留置カテーテルから注射

c) 主な注射の回数および単位数(量)はどれくらいですか?    1週間に ( ) 回、 1回 ( ) 単位

d) 開始年齢は?    ( ) 歳から

e) 開始した理由は? (複数回答可)

①関節障害が起こるのを未然に防ぐため  
 ②関節障害は既にあるが進行を遅らせるため  
 ③頭蓋内出血などの重篤な出血を防ぐため  
 ④免疫寛容療法のため  
 ⑤手術後あるいは出血後のリハビリのため  
 ⑥通学、仕事など日常生活に支障をきたさないため  
 ⑥理由はわからないが、医師に指示されたので  
 ⑧その他 ( )



f) 定期補充療法の開始時や継続時に困ったことはありますか？（複数回答可）

- |   |   |   |
|---|---|---|
| <input type="checkbox"/> ①注射の失敗                                   | <input type="checkbox"/> ②子どもが注射を嫌がった   | <input type="checkbox"/> ③家族の協力が得られなかった |
| <input type="checkbox"/> ④病院への通院が大変であった                           | <input type="checkbox"/> ⑤注射をする時間帯の朝は多忙 | <input type="checkbox"/> ⑥つついっ忘れること     |
| <input type="checkbox"/> ⑦早期に始めたかったが担当医に反対された                     | <input type="checkbox"/> ⑧インヒビターが発生した   |   |
| <input type="checkbox"/> ⑨留置カテーテルのトラブル（感染、出血、血栓）                  |   |   |
| <input type="checkbox"/> ⑩その他（ <span style="float:right">）</span> |   |   |

2-5) 血友病の遺伝子治療について御存知ですか？

- |                                   |                                   |                                   |                                  |
|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> ①よく知っている | <input type="checkbox"/> ②少し知っている | <input type="checkbox"/> ③あまり知らない | <input type="checkbox"/> ④全く知らない |
|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|

↓ #①②の方に質問します。      ③④の方は2-6)へ進んで下さい。

a) 血友病の遺伝子治療に期待していますか？

- |                                      |                                     |                                 |
|--------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|
| <input type="checkbox"/> ①大いに期待している  | <input type="checkbox"/> ②少し期待している  |                                 |
| <input type="checkbox"/> ③あまり期待していない | <input type="checkbox"/> ④全く期待していない | <input type="checkbox"/> ⑤わからない |

2-6) 現在使用中の凝固因子製剤は？

- |  |
|--|
| <input type="checkbox"/> ①血漿由来の製剤（クロスエイトM、コンファクトF、コンコエイトHT、ノバクトM、クリスマシンM、PPSB-HT、ファイバ、フィブリノゲンHT、フィプロガミン、その他） |
| <input type="checkbox"/> ②遺伝子組み換え製剤（コージネイトFS、リコネイト、アドベイト、ノボセブン、その他）  |
| <input type="checkbox"/> ③血漿由来の製剤および遺伝子組み換え製剤の両者   |
| <input type="checkbox"/> ④わからない  |
| <input type="checkbox"/> ⑤その他（ <span style="float:right">）</span>  |

2-7) 現在使用中の凝固因子製剤で心配なことはありますか？（複数回答可）

- |   |                                 |                                     |                               |                                |
|---|---------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| <input type="checkbox"/> ①なし                                      | <input type="checkbox"/> ②感染症   | <input type="checkbox"/> ③インヒビターの発生 | <input type="checkbox"/> ④血栓症 | <input type="checkbox"/> ⑤安定供給 |
| <input type="checkbox"/> ⑥その他（ <span style="float:right">）</span> | <input type="checkbox"/> ⑦わからない |                                     |                               |                                |

2-8) 頭蓋内出血（脳内出血、くも膜下出血、硬膜下出血など）の経験はありますか？

- |                              |                              |
|------------------------------|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> ①あり | <input type="checkbox"/> ②なし |
|------------------------------|------------------------------|

↓ #①の「あり」の方に質問します。

a) その時の年齢は？ (   ) 歳 (複数の場合はそれぞれの年齢を)

b) 原因は？

<input type="checkbox"/> ①明らかな原因はない	<input type="checkbox"/> ②難産で吸引分娩あるいは鉗子分娩
<input type="checkbox"/> ③頭部打撲や外傷	<input type="checkbox"/> ④わからない

c) 後遺症はありますか？

- |   |                                |                                |                                   |
|---|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> ①なし                                      | <input type="checkbox"/> ②運動障害 | <input type="checkbox"/> ③知能障害 | <input type="checkbox"/> ④症候性てんかん |
| <input type="checkbox"/> ⑤その他（ <span style="float:right">）</span> |                                |                                |                                   |
| <input type="checkbox"/> ⑥わからない                                   |                                |                                |                                   |

### 3) 関節や筋肉の状態などについて

3-1) あなたはご自身の関節の状態を把握していますか？（お子様の場合は保護者の方が）

- ①  関節の状態が悪く、定期的に関節に関する診察を受けている
- ②  関節の状態は悪いが、関節に関する診察を受けていない
- ③  関節の状態は良く、関節に関する診察を定期的を受けている
- ④  関節の状態は良いので、関節に関する診察を受けたことがない

3-2) 関節や筋肉に対して日常生活で気をつけていますか？

- ①  特に制限せず遊びやスポーツなどの活動を心がけている
- ②  格闘技などの危険なスポーツを除き、安全なスポーツは積極的に行なっている
- ③  一般的なスポーツは制限しているが、柔軟体操や筋力訓練などを行っている
- ④  特別にスポーツを行なっていないが、日常生活の中で可能なかぎり身体を動かすよう努力している
- ⑤  何らかのことはしなくては思っているが、時間がないなどの理由で出来ていない
- ⑥  特別必要と思わず、何もしていない

3-3) 今までに関節の手術をうけたことがありますか？

- ①  ある
- ②  ない

↓ #②の「ある」の方に質問します。

a) それは次のうちどれですか？（複数回答可）

- ①  滑膜切除術
- ②  人工関節置換術
- ③  その他( )
- ④  わからない

3-4) 万歳をしたときの状態について教えてください。

- ①  両手ともまっすぐに上まで挙がり万歳ができる
- ②  片手はまっすぐに上まで挙がる
- ③  両手とも顔の高さまで挙がる
- ④  片手は顔の高さまで挙がる
- ⑤  両手とも顔の高さまで挙がらない
- ⑥  まだ赤ちゃんなので評価できない

3-5) 洗顔をする際の状態について教えてください。

- ①  両手でできる
- ②  両手が届くけれども洗にくい
- ③  片手が届くのみで洗にくい（あるいは洗えない）
- ④  両手も届かず洗えない
- ⑤  まだ赤ちゃんなので評価できない

3-6) いすやベッドなどに腰掛けたときの状態について教えてください。

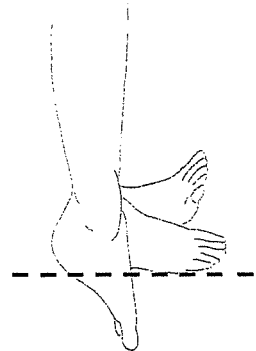
- ①  支えなしに腰掛けていられる
- ②  手で支えないと腰掛けていられない
- ③  背もたれがないと腰掛けていられない
- ④  腰掛けることができない
- ⑤  まだ赤ちゃんなので評価できない

3-7) 膝を伸ばしたときの状態について教えてください。

- ①  両膝とも完全に伸びる
- ②  片方が完全には伸びない
- ③  両膝とも完全には伸びない
- ④  片側あるいは両側の膝の伸びが明らかに悪い

3-8) 右の図を参考に足首を動かしたときの状態について教えてください。

- ①  両側とも線よりもつま先が上がる
- ②  片方のみ線よりもつま先が上がる
- ③  両側とも線まで上がらない
- ④  足首が動かない



3-9) しゃがみこんだときの状態について教えてください。

- ①  しっかりとしゃがみこめる。(あるいは両脚の関節\*ともよく曲がる)
- ②  壁や手すりなどがあればしゃがみこめる (両脚の関節\*の動きが硬く、曲がり少し悪い)
- ③  片脚の動きが悪く、しゃがみこむことが困難あるいはできない (片脚の関節\*が硬く曲がらない)
- ④  両脚の動きが悪く、しゃがみこむことが困難あるいはできない (両脚の関節\*が硬く曲がらない)
- ⑤  まだ赤ちゃんなので評価できない

\* ) 脚の関節とは股関節、膝関節、足関節の3つの関節を指します。

3-10) 日常の移動

- ①  不自由なく動き回れる
- ②  ぎこちなさ等あるが道具を使わず動き回れる
- ③  サポーター、靴そして杖など特別に用意した道具を利用すれば動き回れる
- ④  一般的には車いすなどが必要
- ⑤  ほとんど移動できない
- ⑥  まだ赤ちゃんなので評価できない

#### 4) 医療機関について

4-1) あなたが血友病に関して病院を選ぶ際に重視しているものは何ですか？

重要かつ必須と思うものに「1」、重要だが必ずしも必須ではないと思うものに「2」、あまり重要とは思わないものに「3」をつけて下さい。

- |  |                                       |  |
|--|---------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> 血友病が分る内科医あるいは小児科医 | <input type="checkbox"/> 血友病が分る整形外科医  | <input type="checkbox"/> 血友病が分る歯科医           |
| <input type="checkbox"/> 血友病が分る看護師         | <input type="checkbox"/> 血友病治療薬が分る薬剤師 | <input type="checkbox"/> 血友病に対応できる理学療法士      |
| <input type="checkbox"/> ソーシャルワーカー         | <input type="checkbox"/> カウンセラー       | <input type="checkbox"/> 特定疾患などの手続きに詳しい医療事務員 |
| <input type="checkbox"/> 患者会               | <input type="checkbox"/> 病院の近さ        | <input type="checkbox"/> 救急対応                |
|  | <input type="checkbox"/> 製剤の選択が可能     |  |

4-2) 以下の項目についての感想で最もあてはまると思うものに○をつけて下さい。

	とても 思う	やや 思う	どちらでも ない	あまり 思わない	全く 思わない
1. 血友病を診てもらっている病院（以下、病院と略す）の主治医は血友病に対応できる	1 -----	2 -----	3 -----	4 -----	5 -----
2. 病院の主治医は血友病治療に積極的である	1 -----	2 -----	3 -----	4 -----	5 -----
3. 病院の主治医は病状等をよく説明してくれる	1 -----	2 -----	3 -----	4 -----	5 -----
4. 風邪など診てもらっている近所のかかりつけの医師は血友病のことが分る	1 -----	2 -----	3 -----	4 -----	5 -----
5. 病院に血友病に対応できる整形外科医がいる	1 -----	2 -----	3 -----	4 -----	5 -----
6. 病院に血友病に対応できる歯科医がいる	1 -----	2 -----	3 -----	4 -----	5 -----
7. 病院に血友病に対応できる看護師がいる	1 -----	2 -----	3 -----	4 -----	5 -----
8. 病院に血友病治療に積極的な看護師がいる	1 -----	2 -----	3 -----	4 -----	5 -----
9. 病院に気軽に何でも相談できる看護師がいる	1 -----	2 -----	3 -----	4 -----	5 -----
10. 病院に血友病治療薬に詳しい薬剤師がいる	1 -----	2 -----	3 -----	4 -----	5 -----
11. 病院に福祉制度に詳しいソーシャルワーカーがいる	1 -----	2 -----	3 -----	4 -----	5 -----
12. 病院に相談のできるカウンセラーがいる	1 -----	2 -----	3 -----	4 -----	5 -----
13. 病院に血友病に対応できる理学療法士がいる	1 -----	2 -----	3 -----	4 -----	5 -----
14. 病院に特定疾患などの手続きに詳しい医療事務員がいる	1 -----	2 -----	3 -----	4 -----	5 -----
15. 病院と患者会の連携がとれている	1 -----	2 -----	3 -----	4 -----	5 -----
16. 病院へは短時間で通院できる	1 -----	2 -----	3 -----	4 -----	5 -----
17. 病院は血友病治療の救急対応をしてくれる	1 -----	2 -----	3 -----	4 -----	5 -----
18. 病院は製剤の選択が可能である	1 -----	2 -----	3 -----	4 -----	5 -----
19. 病院はプライバシー保護に配慮している	1 -----	2 -----	3 -----	4 -----	5 -----
20. 病院からいつも十分な医療情報が得られる	1 -----	2 -----	3 -----	4 -----	5 -----
21. 今の治療環境（施設、医療スタッフなど）に満足している	1 -----	2 -----	3 -----	4 -----	5 -----

5) 社会生活に関することについて

5-1) から6) は現在通学中の方に対する質問です。それ以外の方は、5-7) の項目からお答え下さい。

5-1) 学校生活のことをお聞きします。以下の項目の感想で最もあてはまると思うものに○をして下さい。

	とても 思う	やや 思う	どちらでも ない	あまり 思わない	全く 思わない
1. 学校生活は楽しいですか？	1 -----	2 -----	3 -----	4 -----	5
2. 通学がきついと感じていますか？	1 -----	2 -----	3 -----	4 -----	5
3. 担任の先生はあなたの病気を理解してくれていますか？	1 -----	2 -----	3 -----	4 -----	5
4. 友達はあなたの病気を理解してくれていますか？	1 -----	2 -----	3 -----	4 -----	5
5. 友達に恵まれていますか？	1 -----	2 -----	3 -----	4 -----	5
6. 進学について不安がありますか？	1 -----	2 -----	3 -----	4 -----	5

5-2) 学校で出血した場合の主な止血処置はどうしていますか。

- ①速やかに保健室で自己注射                      ②速やかに家族に連絡し、保護者が学校に注射をしに行く  
 ③授業の途中で早退あるいは一旦帰宅し自宅で注射      ④授業の途中でかかりつけ医で注射  
 ⑤授業が終わるまで我慢し帰宅後に自己注射      ⑥授業が終わるまで我慢し帰宅後にかかりつけ医で注射  
 ⑦その他 ( )

5-3) 体育の授業はどうしていますか？

- ①すべてに参加                      ②ほとんど参加 (格闘技や動きの激しいスポーツを除く)  
 ③見学もあるが軽いスポーツは参加      ④すべて見学                      ⑤その他 ( )

5-4) 遠足・林間/臨海学校・修学旅行についてはどうしていますか？

- ①普通に行っている                      ②保護者同伴が必要  
 ③行かないことが多い                      ④その他 ( )

5-5) クラブ活動をしていますか？

- ①体育系クラブに参加      ②文科系クラブに参加      ③参加していない

5-6) 体調の不良や治療で学校を休むことが多いですか？

- ①はい (1ヶ月にだいたい ( ) 日くらい)                      ②いいえ

5-7) 患者さんが感じている「家庭内での理解」について質問します。

最もあてはまると思うものに○をして下さい。

	とても 思う	やや 思う	どちらでも ない	あまり 思わない	全く 思わない
1. 家族は病気について理解していますか？	1 -----	2 -----	3 -----	4 -----	5
2. 父親は治療などに協力的ですか？	1 -----	2 -----	3 -----	4 -----	5
3. 母親は治療などに協力的ですか？	1 -----	2 -----	3 -----	4 -----	5
4. 父母を除く家族の方は治療に協力的ですか？	1 -----	2 -----	3 -----	4 -----	5

5-8) 生活上の心配・不安をお聞きます。該当するものを選んで下さい。(複数回答可)

- ①□子どもへの遺伝が心配 ②□身体障害による行動制約 ③□老後の健康不安  
④□親の介護不安 ⑤□就職 ⑥□結婚 ⑦□その他 ( ) ⑧□特になし

5-9) 現在、医療面で不安を感じていることはありますか？(複数回答可)

- ①□現在の病状 ②□希望する医療が受けられない ③□病院が遠い ④□医療費  
⑤□健康保険 ⑥□特になし ⑦□その他 ( )

5-10) 現在、経済面で不安を感じていることはありますか？(複数回答可)

- ①□年金支給 ②□生命保険加入 ③□給料 ④□その他 ( ) ⑤□特になし

5-11) 血友病など凝固異常症を意識して以下のようなことをされているかお聞きます。

1. 診療は健康保険を使わず自費にしていますか？

- ①□はい ②□いいえ

2. 職場・学校・近所の人に病名を知らせていますか？

- ①□はい ②□一部の人のみ ③□いいえ

3. 家族の方は病名を知っていますか？

- ①□はい ②□一部の人のみ ③□いいえ

4. 親戚の方は病名を知っていますか？

- ①□はい ②□一部の人のみ ③□いいえ

5. 地元の人や知人の会う可能性の少ない病院に受診していますか？

- ①□はい ②□いいえ

5-12) HIV感染症に関連して、社会生活上不愉快な思いをしたことがありますか？

- ①□はい ②□いいえ ③□わからない

5-13) 社会生活上望むことについてお聞きます。最も望むものを1つだけチェックをして下さい

1. 学校に関して望むことは何ですか？

- ①□病気への理解 ②□差別の解消 ③□バリアフリーの向上 ④□その他 ( )

2. 職場・仕事に関して望むことは何ですか？

- ①□病気への理解 ②□身体障害者雇用の推進 ③□病気への差別解消 ④□通院時間の確保  
⑤□その他 ( )

3. 保険制度や年金制度に関して望むことは何ですか？

- ①□健康保険制度の不安除去・プライバシーの確保 ②□生命保険の加入のしやすさ  
③□年金制度の向上 ④□公的サポートシステム ⑤□その他 ( )

4. 医療制度に関して望むことは何ですか？

- ①□治療の進歩 ②□恒久的公的医療費助成 ③□ヘモフィリアセンターの充実  
④□病院 ⑤□診療時間の選択 ⑥□差別の解消  
⑦□その他 ( )

高校卒相当年齢以下(生年月日が平成元年4月2日以降)の方はこれで終了です。  
有難うございました。

高校卒相当年齢以降（生年月日が平成元年4月1日以前）の方は、引き続きこのあとの質問にもお答え下さい。

6) HIV 感染あるいは肝炎について

6-1) HIV ウイルスの感染はありますか？

- ①あり      ②なし      ③わからない

#①の「あり」の方に質問します。

#②③の方は6-2)へ進んで下さい。

a) 抗エイズ薬を服用していますか？

- ①はい      ②いいえ      ③中断/あるいは休薬中

b) 最近の HIV ウイルス量は？

- ①検出感度未満    ② (                      ) コピー/ml    ③わからない

c) 最近の CD4 細胞数は？

- ① (                      ) 個/ $\mu$ L      ②わからない

d) エイズを発症していますか、あるいはしたことがありますか？

- ①なし      ②今発症している      ③発症したが今はなっている      ④わからない

6-2) 肝炎ウイルスの感染はありますか？（複数回答可）

- ①なし    ②C型    ③B型    ④その他 (                      )    ⑤わからない

#②の「C型肝炎」の方に質問します。それ以外の方は次の項目7へお進み下さい。

a) HCV 抗体の有無に拘らず血中 HCV ウイルスが無治療で陰性となり自然治癒していますか？

- ①はい      ②いいえ      ③わからない

#②の「いいえ」の方に質問します。①③の方は次の項目7へお進み下さい。

b) 現在の病期は？

- ①慢性肝炎    ②肝硬変    ③肝癌    ④わからない

c) インターフェロン治療に対する要望が有りますか？（複数回答可）

- ①在宅治療ができるようにして欲しい  
②もっと治癒率の高い治療法を開発して欲しい  
③副作用がもっと軽くなるようにして欲しい  
④なし      ⑤その他 (                      )

d) インターフェロン治療を受けましたか？

- ①これまでにうけた    ②現在治療中    ③うけたことはない

#3)で①の「これまでにうけた」および②の「現在治療中」の方に質問します。

③の「うけたことがない」の方は次頁のg)へお進み下さい。

e) インターフェロン治療の種類は？（複数回答可）

- ①インターフェロンのみ  
②ペグインターフェロン  
③インターフェロンとリバビリリン併用  
④ペグインターフェロンとリバビリリン併用  
⑤わからない

次頁 g)へ

f) 効果は？（複数の種類の治療を受けた場合は最近の治療法の効果を記載）

- ①ウイルスは消失し、肝機能正常化（完治した）
- ②ウイルスは一度消失したが再出現、肝機能正常化
- ③ウイルスは一度消失したが再出現、肝機能正常化せず
- ④ウイルスは消失したが肝機能正常化せず
- ⑤ウイルスは消失せず肝機能正常化せず
- ⑥ウイルスは消失しなかったが肝機能正常化
- ⑦現在治療中
- ⑧副作用などで中止
- ⑨わからない

#d)で③の「うけたことはない」を選択した方に質問します。

g) インターフェロン治療をしない理由は？（複数回答可）

- ①仕事あるいは学校を休めないで
- ②副作用がこわい／つらいので
- ③病状が進みできないため
- ④肝機能が正常であり治療開始時期ではないため
- ⑤治療費が高額のため
- ⑥その他（ ）

## 7) 就職について

7-1) 現在、患者さんは就職していますか？

- ①はい
- ②いいえ
- ③現在就職活動中

#①の「はい」を選択した方に質問します。

#②の方は次頁 c)へお進み下さい。

a) 現在、仕事上の不安・心配はありますか？（複数回答可） #③の方は次頁 d)へお進み下さい。

- ①出血した場合の止血管理
- ②職場の理解
- ③職場に病気を伝えていないため知られないようにする
- ④身体障害による行動制約
- ⑤会社や同僚の差別的対応
- ⑥通院時間の確保
- ⑦希望する仕事に就けない
- ⑧給料が少ない
- ⑨体調不良や治療の都合で欠勤が多い
- ⑩仕事がきつい
- ⑪職場の人間関係に恵まれていない
- ⑫その他（ ）

b) 仕事中に出血した場合、止血管理は主にどうされていますか？

- ①速やかに職場の医務室などで自己注射をする
- ②速やかに一時帰宅あるいは早退して自己注射をする
- ③速やかにかかりつけ医に注射に行く
- ④なるべく会社が終わるまで我慢し、帰宅後に自己注射
- ⑤なるべく会社が終わるまで我慢し、帰宅後にかかりつけ医で注射
- ⑥その他（ ）



# 7-1)で②の「いいえ」を選択した方に質問します。

c) 仕事をしていない理由は何ですか？（複数回答可）

<input type="checkbox"/> ①病気を知られたくない	<input type="checkbox"/> ②出血傾向が強い	
<input type="checkbox"/> ③全体に体調が悪い	<input type="checkbox"/> ④身体障害による行動制約が大きい	
<input type="checkbox"/> ⑤就労での差別不安	<input type="checkbox"/> ⑥通院時間が確保しにくい	
<input type="checkbox"/> ⑦入院している	<input type="checkbox"/> ⑧希望する仕事がない	
<input type="checkbox"/> ⑨就職する気がない	<input type="checkbox"/> ⑩給料が少ない	<input type="checkbox"/> ⑪学生だから

# 7-1)で③の「現在就職活動中」を選択した方に質問します。

d) 以下の中のどれに該当しますか？（複数回答可）

<input type="checkbox"/> ①血友病を知らせて就職活動をしている
<input type="checkbox"/> ②血友病を知らせないで就職活動をしている
<input type="checkbox"/> ③身体障害者枠での申請をしている
<input type="checkbox"/> ④ハローワークなどに就労先を探しに行っている

## 8) 自由記載欄

血液凝固異常症に関する医療制度、治療あるいは社会生活に関して日ごろお考えになっていること、ご意見・ご希望などございましたら、ご記載下さい（足りない場合は別紙を添付して下さい）。

これで終了です。有難うございました。

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ohmori T, <u>Mimuro J.</u> , Takano K, <u>Madoiwa S.</u> , Kashiwakura Y, Ishiwata A, Niimura M, Mitomo K, Tabata T, <u>Hasegawa M.</u> , <u>Ozawa K.</u> , <u>Sakata Y.</u>	Efficient expression of a transgene in platelets using simian immunodeficiency virus-based vector harboring glycoprotein Ib-alpha promoter: in vivo model for platelet-targeting gene therapy.	FASEB J	20	1522-1524	2006
Ishiwata A, <u>Mimuro J.</u> , Kashiwakura Y, Niimura M, Takano K, Ohmori T, <u>Madoiwa S.</u> , <u>Mizukami H.</u> , Okada T, Naka H, <u>Yoshioka A.</u> , <u>Ozawa K.</u> , <u>Sakata Y.</u>	Phenotype correction of hemophilia A mice with adeno-associated virus vectors carrying the B domain-deleted canine factor VIII gene.	Thromb Res	118	627-635	2006
<u>Mizukami H.</u> , <u>Mimuro J.</u> , Ogura T, Okada T, Urabe M, Kume A, <u>Sakata Y.</u> , <u>Ozawa K.</u>	Adipose tissue as a novel target for in vivo gene transfer by adeno-associated viral vectors.	Hum Gene Ther	17	921-928	2006
Urabe, M., Xin, KQ., Obara, Y., Nakakura, T., <u>Mizukami H.</u> , Kume, A., Okuda, K., <u>Ozawa K.</u>	Removal of empty capsids from type 1 adeno-associated virus vector stocks by anion-exchange chromatography potentiates transgene expression.	Mol Ther	13	823-828	2006
Ogura T, <u>Mizukami H.</u> , <u>Mimuro J.</u> , <u>Madoiwa S.</u> , Okada T, Matsushita T, Urabe M, Kume A, Hamada H, Yoshikawa H, <u>Sakata Y.</u> , <u>Ozawa K.</u>	Utility of intraperitoneal administration as a route of AAV serotype 5 vector-mediated neonatal gene transfer.	J Gene Med	8	990-997	2006
Nogami K, Shima M, Matsumoto T, Nishiya K, Tanaka I, <u>Yoshioka A.</u>	Mechanisms of Plasmin-catalyzed inactivation of factor VIII: A crucial role for proteolytic cleavage at Arg336 responsible for plasmin-catalyzed factor VIII inactivation.	J Biol Chem	282	5287-5295	2007

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Matsumoto T, Shima M, Takeyama M, Yoshida K, Tanaka I, Sakurai Y, Giles AR, <u>Yoshioka A.</u>	The measurement of low levels of factor VIII or factor IX in hemophilia A and hemophilia B plasma by clot waveform analysis and thrombin generation assay.	J Thromb Haemost	4	377-384	2006
Inoue T, Shima M, Takeyama M, Matsumoto T, Nishiyama K, Tanaka I, Sakurai Y, Giddings JC, <u>Yoshioka A.</u>	Higher recovery of factor VIII (FVIII) with intermediate FVIII/von Willebrand factor concentrate than with recombinant FVIII in a haemophilia A patient with an inhibitor.	Haemophilia	12	110-113	2006
Yoshino,H., Hashizume,K., <u>Kobayashi.E.</u>	Naked plasmid DNA Transfer to the porcine liver using rapid injection with large Volume.	Gene Ther	13	1696-1702	2006
内田泰斗、天野景裕、篠沢圭子、稲葉浩、福武勝幸	血友病 A 患者に認められた第Ⅷ因子 A1ドメイン内のミスセンス変異 Asp116Asn の分子病態.	東京医科大学雑誌	64	380-387	2006
藤井輝久、高田昇、日笠聡、酒井道生、竹谷英之、櫻井嘉彦、花房秀次、小阪嘉之、 <u>天野景裕</u> 、嶋緑倫、 <u>吉岡章</u>	日本の血友病類縁疾患患者の入院医療コストの集計：多施設共同研究.	日本血栓止血学会雑誌	17	446-453	2006
Ide F, Nakamura T, Tomizawa M, Kawana-Tachikawa A, <u>Odawara T</u> , Hosoya N, Iwamoto A.	Peptide- loaded dendritic-cell vaccination followed by treatment interruption for chronic HIV-1 infection: A phase 1 trial.	J. Med. Virol	78	711-718	2006
白幡聡、岡敏明、福武勝幸、新井盛大、花房秀次、 <u>瀧正志</u> 、長尾大、三間屋純一、芳賀信彦、高松純樹、神谷忠、嶋緑倫、垣下栄三、竹谷英之、高田昇、小林正夫、内田立身、小野織江、 <u>吉岡章</u>	インヒビター保有血友病患者における遺伝子組換え活性型血液凝固Ⅶ因子製剤（注射用ノボセブン R）の長期安全性および有効性：5年間の市販後調査中間解析報告.	日本血栓止血学会雑誌	17	331-344	2006

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
山崎哲、細谷由紀子、鈴木典子、山崎法子、安室洋子、高山成伸、大井千愛、 <u>瀧正志</u>	循環抗凝血素を有する症例における凝固因子活性測定.	日本検査血液学会誌	7	270-277	2007