

Actual status of AIDS-related lymphoma management in Japan

Hirokazu Nagai · Nami Iwasaki · Takashi Odawara ·
Seiji Okada

Received: 22 February 2008 / Accepted: 27 February 2008 / Published online: 4 April 2008
© The Japanese Society of Hematology 2008

Recently, with the widespread use of highly active antiretroviral therapy (HAART), the occurrence of opportunistic infections as an acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-defining illness (ADI) has declined dramatically [1]. Decreases in the incidence of AIDS-related lymphoma (ARL) are not as evident compared with other ADI, so lymphoma has now become one of the most common ADIs [2]. Lymphoma has also become a more common cause of mortality due to AIDS. Management of ARL is starting to represent a critical problem in the total care of the Human Immunodeficiency virus (HIV)-infected population.

In Japan, no epidemiological survey of ARL has been systematically conducted, and the actual status of clinical practice for ARL has been unclear. We therefore made inquiries about ARL management to all hospitals with specialists in hematology (educational hospital certified by the Japanese Society of Hematology) and regional center hospital for HIV/AIDS (502 and 369 institutes, respectively; 209 overlapping institutes) in Japan. First, we asked about experience with ARL treatment and the department responsible for treating ARL in July 2007. Replies were obtained from 305 of the 502 hospitals with specialists in

hematology (72.9%) and 218 of the 369 regional center hospitals for HIV/AIDS (59.1%) [174 of 209 overlapping hospitals (83.3%)]. Experience with at least 1 ARL patient was reported by 143 of 349 institutes that responded to our inquiries (41.0%), and ARL was treated in the hematology department in about 80% of these institutes. Next, inquiries about the number of cases of ARL in the past 5 years and treatment modalities for ARL were made to these 143 ARL-experienced institutes. Of the 110 institutes that replied, 54 had treated ARL in the last 5 years (129 cases in total). Of these institutes, 43 treated ARL in the hematology department, and 8 in the infectious disease department (Table 1). These 8 infectious disease departments managed about 40% of all cases of ARL, and thus should be familiar with AIDS and ARL. However, 39 of the 43 hematology departments had experienced less than 2 patients in 5 years, and these institutes also had small numbers of AIDS patients (Table 2). In addition, 40% of ARL cases were treated in these 39 hospitals. The results of this survey suggest the presence of some gap in experience among hospitals treating ARL in Japan.

In the treatment of ARL, use of HAART is considered critical. Clinical studies have shown significant advantages in overall survival when HAART is combined with chemotherapy [3, 4]. However, our survey showed disagreement in the timing of starting HAART among institutes (Fig. 1). The majority of institutes administer chemotherapy against ARL currently with HAART, but 18% of institutes start HAART after completing chemotherapy.

Recently, very high efficacy of dose-adjusted EPOCH (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, and doxorubicin) for AIDS related aggressive B cell lymphoma was presented [5]. But, the standard chemotherapeutic regimen for ARL has not been established. This study

H. Nagai (✉) · N. Iwasaki
Clinical Research Center, National Hospital Organization
Nagoya Medical Center, 4-1-1 Samomaru,
Naka-ku, Nagoya 460-0001, Japan
e-mail: nagaih@nhh.hosp.go.jp

T. Odawara
The Institute of Medical Science, University of Tokyo,
Tokyo, Japan

S. Okada
Center for AIDS Research, Kumamoto University,
Kumamoto, Japan

Table 1 ARL-treating department

	Institutes	Patients
Hematology department	39	59
Infectious diseases department	8	52
Other	7	18
Total	54	129

The 54 institutes that replied to our questionnaires had treated 129 ARL patients between 2004 and 2007

Table 2 Differences in experience of ARL among institutes

Cases of ARL treated in 1 institute in the last 5 years	≥10	6-9	3-5	1-2
Number of institute treating ARL in hematology department	0	0	4	35
Number of institute treating ARL in infectious diseases department	2	1	2	3
Miscellaneous	0	0	3	4
Total	2	1	9	42

Number of institutes was indicated by the number of ARL cases treated between 2004 and 2007

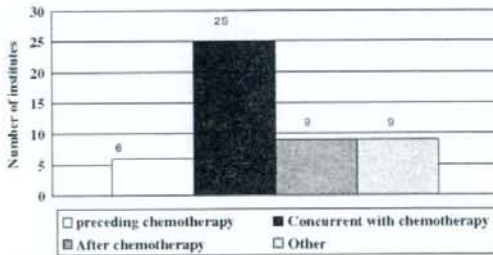


Fig. 1 Start of HAART in treatment of ARL with chemotherapy differs among institutes. A total of 49 institutes replied to this questionnaire

showed that chemotherapeutic regimens have not been standardized also in Japan. At the treatment for AIDS-related diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), the majorities of institutes have adopted EPOCH or CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone) therapy. As indicated in this study, the combination of rituximab remains controversial for AIDS-related B-cell lymphoma (Fig. 2) [6, 7]. The addition of rituximab to chemotherapy improved the response rate, but increased the risk of infectious events. Rituximab should be used cautiously especially in low CD4 counts patients [8].

As shown earlier, management of ARL is inconsistent among institutes, and probably among individual doctors.

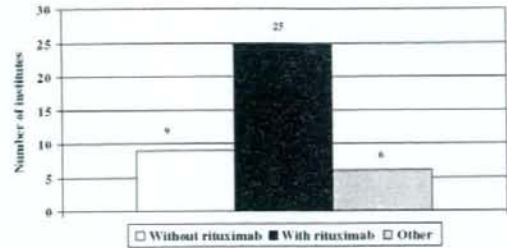


Fig. 2 Rituximab is not uniformly used for AIDS-related DLBCL (institutional policy). A total of 40 institutes replied to this questionnaire

Provision of appropriate guidelines for ARL treatment, including HAART, chemotherapeutic regimens and supportive care, thus seems important and urgent. A nationwide cooperative system of approaching ARL between hospitals, including epidemiological research, performance of clinical trials and consultation with patients needs to be established. Such steps would significantly contribute to the clinical care of ARL patients and might finally improve the quality of medication for the HIV-infected population in Japan.

Acknowledgments This work was supported by a Health and Labour Sciences Research Grant from the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan (Grant number: H19-AIDS-003).

References

- Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1998;338:853-60.
- Mocroft A, Katama C, Johnson AM, et al. AIDS across Europe, 1994-1998: the EuroSIDA study. *Lancet.* 2000;356:291-6.
- Besson C, Goubar A, Gabarre J, et al. Changes in AIDS related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood.* 2001;98:2339-44.
- Antinori A, Cingolani A, Alba L, et al. Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS related lymphomas responding to highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 2001;15:1483-91.
- Little RF, Pittaluga S, Grant S, et al. Highly effective treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma with dose-adjusted EPOCH: impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology. *Blood.* 2003;101:4653-9.
- Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, et al. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase III trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV associated non-Hodgkin's lymphoma: AIDS Malignancies Consortium Trial 010. *Blood.* 2005;106:1538-43.
- Boue F, Gabarre J, Gisselbrecht C, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab in HIV patients with high grade lymphoma—results of an ANRS trial. *Blood.* 2002;100:470a.
- Navarro WH, Kaplan LD. AIDS-related lymphoproliferative disease. *Blood.* 2006;107:13-20.

「血液凝固異常症のQOLに関する研究」

平成20年度調査報告書

「血液凝固異常症の QOL に関する研究 平成 20 年度調査報告書」の刊行に際して

この度、平成 20 年度厚生労働科学エイズ対策研究事業「血友病の治療とその合併症の克服に関する研究（研究代表者：坂田洋一）」の分担研究として行われた「血液凝固異常症の QOL に関する研究 平成 20 年度調査報告書」が出来上がりましたのでお送り申し上げます。

本報告書は昨年度の報告書に引き続き、自由記載を中心にした解析結果、3 年間の調査研究の総括、そして血液凝固異常症 QOL 調査運営委員からの行政、医療関係者、患者さんおよびご家族への提言を掲載しました。

本調査の実施に際しては、御多忙中にも拘わらず QOL 調査票に御記入頂き、返送して頂いた患者さんおよびその御家族の方に深謝申し上げます。また、本調査票の配布を仲介して頂いた患者組織および担当医の皆様にも厚く御礼申し上げます。本調査は、患者さんおよびご家族の治療および生活の質の向上に寄与できることを目的に行われました。今後、このような調査の機会がありましたら、今回指摘されました定年後（老後）の問題点や自立に関する質問含めた調査を行い、現状解析とその対策について提言をしてまいりたいと思います。

なお、昨年度、ホームページ（アドレスは <http://www.b-qol.com/>）に 19 年度報告書を掲載しましたが、20 年度報告書も近々掲載予定ですのでご閲覧ください。

平成 21 年 2 月

平成 20 年度厚生労働科学エイズ対策研究事業「血友病の治療とその合併症の克服に関する研究（研究代表者：坂田洋一）」分担研究：「血液凝固異常症の QOL に関する研究」

研究分担者：瀧 正志（聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院小児科）

研究協力者：血液凝固異常症 QOL 調査運営委員（五十音順）

大平 勝美（はばたき福祉事業団）、小島 賢一（荻窪病院血液科）、白幡 聡（産業医科大学小児科学）、竹谷 英之（東京大学医科学研究所附属病院関節外科）、立浪 忍（聖マリアンナ医科大学医学統計学）、仁科 豊（仁科・深道法律事務所）、花井 十伍（ネットワーク医療と人権）、牧野 健一郎（産業医科大学リハビリテーション医学）、三間屋 純一（静岡県立こども病院）、吉川 喜美枝（聖マリアンナ医科大学病院看護部）、和田 育子（荻窪病院看護部）

目 次

I. 行政、医療関係者、患者さんおよびご家族への血液凝固異常症 QOL 調査運営委員からの提言	1
II. 平成 20 年度解析結果	2
(1) はじめに	2
(2) 自由形式の回答欄に記載された意見の統計学的な解析結果について	2
1. 対象および方法	2
1.1 解析方法	2
1.2 本研究における倫理面への配慮	2
2. 研究結果	3
2.1 自由記載欄に記載された文字と単語	3
2.2 意見のクラスター分類	6
3. 自由記載回答の統計解析に関する考察	11
(3) 出血した場合の行動に関する回答の解析	11
III. 血液凝固異常症 QOL 調査の総括	14
1. 病状	14
1.1 出血	14
1.2 関節内出血	15
1.3 頭蓋内出血の後遺症	16
1.4 インヒビター	17
1.5 HIV 感染症	17
1.6 肝疾患（特に HCV 感染）	17
2. 血友病に対する治療法	18
3. 社会生活、偏見・差別、不安	19
4. 医療体制	19
5. 医療制度	20
IV. QOL 調査票	21

I. 行政、医療関係者、患者さんおよびご家族への
血液凝固異常症 QOL 調査運営委員からの提言

I. 行政、医療関係者、患者さんおよびご家族への血液凝固異常症 QOL 調査運営委員からの提言

行政への提言

- 1) トータルケアの実践ができるよう積極的に地域別に血友病センターを創設する。
- 2) 安全な血液凝固因子製剤を安定供給する。
- 3) HIV 感染、HCV 感染に対する研究および治療を推進する。
- 4) 血液凝固異常症患者に対する公費負担制度を存続させ、併せて更新手続きを簡素化する。
- 5) 国民の血液凝固異常症患者への偏見・差別を払拭させる。
- 6) 疾患の治癒をめざした遺伝子異常を正常化させる治療法、遺伝子治療、細胞療法などの先進医療の研究を推進する。

医療関係者への提言

- 1) トータルケアの実践ができるように努める。
- 2) 血友病診療ネットワークの構築を行い、専門病院と地域の診療所、病院との役割分担をする。
- 3) 定期的にインヒビター、関節評価などを行い、適切な治療介入を行う。
- 4) 新規に診断された重症患者に対して関節障害発症予防や重篤な出血予防のため在宅自己注射に基づいた一次定期補充療法を患者・家族の負担にならぬよう工夫して導入する。
- 5) 既に関節障害があり、出血が多い患者に対して在宅自己注射に基づいた二次定期補充療法の導入と積極的な理学療法を行う。
- 6) 耐久性の優れた人工関節の開発、損傷した関節を治癒すべく再生医療の研究を行う。
- 7) インターフェロン未治療あるいはインターフェロン単独治療では完治しなかった HCV 感染者に対して、積極的にペグインターフェロンとリバビリンの併用療法を薦める。
- 8) 最新の医療情報を提供する。
- 9) 患者・家族会と連携する。
- 10) 遺伝子治療、細胞療法などの先進医療を研究し、臨床応用を図る。
- 11) 遺伝子異常を正常化させる治療法を研究し、疾患の治癒を図る。

患者さんおよびご家族への提言

- 1) 定期的に専門医療機関に受診し健康状態、特にインヒビター発生や関節状態の評価を受け、時期を逸することなく治療を受けましょう。
- 2) 在宅自己注射を早期に開始するよう努力しましょう。
- 3) 重症型の血友病と診断された保護者の方は専門医と相談の上積極的に一次定期補充療法の開始を考慮しましょう。
- 4) 関節障害があり、出血が多い場合は、二次定期補充療法の実施を考慮しましょう。
- 5) 自分自身（あるいはお子さん）の病気の理解を深める努力をしましょう。
- 6) 周囲の人たちへ病気に対する理解を求める努力をしましょう。
- 7) 主治医と相談の上できる範囲で学校行事やクラブ活動に積極的に参加しましょう。
- 8) 小児期から自己管理を試みるなど自立に向けた行動をしましょう。
- 9) 患者・家族会へ積極的に参加しましょう。
- 10) C 型肝炎にかかっている患者さんで、まだ一度もインターフェロン治療を受けたことがない場合や過去に行われたインターフェロン単独治療では完治しなかった場合には、ペグインターフェロンとリバビリンの併用療法を速やかに実施することをお勧めします。C 型肝炎は症状がなくとも病期は進行し、症状が出たときには肝硬変・肝癌になっている危険性が高いからです。主治医とよく相談して下さい。

Ⅱ. 平成 20 年度解析結果

II. 平成 20 年度解析結果

(1) はじめに

本邦における血友病を中心とする血液凝固異常症の総数は、2007 年 5 月末の時点で 6,365 人（血液凝固異常症全国調査平成 19 年度報告書、エイズ予防財団）と報告されている。血友病等の血液凝固異常症における QOL（生活の質）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。さらに、1970 年代末から 1980 年代前半に引き起こされた非加熱凝固因子製剤による HIV 感染により、疾患に対する偏見・差別などの社会的問題も存在している。

そこで、2006 年度から厚生労働省エイズ対策研究事業「血友病の治療と合併症の克服に関する研究（研究代表者：坂田洋一）」の分担研究に「血液凝固異常症の QOL に関する研究」が組込まれ、血液凝固異常症 QOL 調査運営委員会が組織された。この委員会は、日本全国の血液凝固異常症において、その生活状況を調査し、現在何が問題となっているのか、また、その QOL を改善するためには何が必要なのかを把握することを研究目的としている。

2006 年度には委員会の組織作りと調査のための用紙（調査票）の作成を行い、2007 年度と 2008 年度に調査票の集計と解析を行った。主たる集計および解析結果は、2007 年度に「血液凝固異常症の QOL に関する研究平成 19 年度調査報告書」として公表した。今般の調査期間の最終年度である 2008 年度（平成 20 年度）においては、特に調査用紙の自由記載欄に形式自由で記載された回答を分析し、そこに記された種々の意見を集約し、定量的に解析することを目的とした研究を行った。

この章では、2008 年度に行なった自由記載欄の解析結果を中心に報告するが、2007 年度の報告に記載できなかった一部の設問に対する分析結果も併せて報告する。

(2) 自由形式の回答欄に記載された意見の統計学的な解析結果について

1. 対象および方法

1.1 解析方法

本報告書の 21 ページに掲載した調査票の自由記載欄に書かれた意見をテキスト型データとして扱い、テキスト型データ解析用のソフトウェアである WordMiner (Version 1.150) によって解析した。

今般の調査では自由記載欄の記載方法に全く制限をつけなかったため、無記入のものから長大なものまで、多種多様な回答があり、単一の回答者による記載の中に、明らかに複数の意見が併記されている例もあった。そこで、今般はおよそ 100 語程度を 1 つの単位とし、1 つの意見ごとに 1 件のデータとして取り扱うこととした。

自由記載欄に記載があった 304 枚の回答用紙から、555 件の意見をテキストデータ化し、WordMiner 中の日本語処理機能によって品詞分解した。品詞分解の結果は、555 件の入力データとして扱い、数値分類法の手法による解析をおこなった。これにより、記載された意見の集約と類型化を試みた。

1.2 本研究における倫理面への配慮

今般の自由記載欄は、2006 年度（平成 18 年度）から始まる本研究で用いた調査用紙の最終ページに位置するものである。調査の実行に関しては、その用紙および調査方法と、集計手順に関して聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会臨床試験部会の審査を受け、許可を取得した。

とくに、個人情報の取り扱いに関しては慎重に配慮し、この調査では氏名あるいはそのイニシヤ

ルなどは回答項目とせず、また、生年月日に関しても調査時点の年齢のみを回答して頂くこととした。したがって、今般の分担研究で構築したデータベースは、すべて完全に匿名化されているものである。

2. 研究結果

2.1 自由記載欄に記載された文字と単語

自由記載欄への回答があった304件を対象者の年齢別で区分すると表1.1の通りで、また記載された文字は合計52929文字（句読点、記号等を含む）であった。すなわち、自由記載の回答には1人平均174文字が使用されていた。10歳毎に年代に使用された文字数と、1人当たりの使用文字数を集計すると表1.2に示す結果となった。

10歳未満の患者の保護者による記載には、平均260文字が使用されており、年代別集計中では最も多くの文字数(該当例が1件のみの30歳代の保護者と、40歳代の兄弟の記載例を除く)が使われていた。

表1.1 自由記載欄の回答者数

1-1)回答者	本人	親	配偶者	兄弟	その他	不明	総計
10歳未満		55					55
10代	10	26					36
20代	30	12					42
30代	50	1	1				52
40代	57			1			58
50代	37					1	38
60代	13						13
70歳以上	10						10
不明							
総計	207	94	1	1		1	304

表1.2 回答者区分別の使用文字数と一人当たりの使用文字数

1-1)回答者	本人	親	配偶者	兄弟	不明	総計
10歳未満		14,275 (260)				14,275 (260)
10代	1,932 (193)	3,879 (149)				5,811 (161)
20代	4,219 (141)	1,814 (151)				6,033 (144)
30代	8,447 (169)	311 (311)	119 (119)			8,877 (171)
40代	8,428 (148)			454 (454)		8,882 (153)
50代	5,434 (147)				51 (51)	5,485 (144)
60代	2,174 (167)					2,174 (167)
70歳以上	1,392 (139)					1,392 (139)
不明						
総計	32,026 (155)	20,279 (216)	119 (119)	454 (454)	51 (51)	52,929 (174)

カッコ内は一人当たりの文字数

記載中に使用された単語（品詞分解後の語）の総数は1145語と集計され、555件の意見はこれらの単語の出現数を要素とする入力変数として扱った。

自由記載回答の555意見中で、最も出現頻度が高かった単語は「血友病」で、136個の意見中で使われていた。ついで、「子・子供」、「治療」、「病院」、「病気」、「不安」の順で高頻度に使われていた。10個以上の意見において使用されていた単語の一覧を表2に示した。なお、「子」/「子供」/「子ども」あるいは「Dr」/「医者」などはそれぞれ同一語として数えた。

表2 意見全体(N=555)中の高出現頻度(10回以上)単語

順位	単語	サンプル頻度	のべ頻度
1	血友病	136	190
2	子・子供	95	125
3	治療	89	105
4	病院	85	128
5	病気	83	103
6	不安	82	98
7	できる	64	74
8	現在	62	68
9	患者	61	82
10	製剤	59	76
11	生活	57	71
12	私	55	73
13	医療	52	63
14	出血	51	76
15	注射	51	72
16	理解	48	54
17	Dr・医師	46	70
18	心配	46	54
19	関節	41	55
20	薬	40	47
21	血液	40	42
22	人	39	48
23	自分	37	52
24	社会	35	41
25	制度	34	48
26	自己注射	32	37
27	医療費	31	37
28	負担	29	42
29	専門	29	32
30	先生	28	40
31	問題	28	31
32	就職	27	32
33	HIV	27	31
34	開発	27	29
35	仕事	26	31
36	早く	26	26
37	情報	25	32
38	保険	24	35
39	対応	24	27
40	進歩	23	26
41	状態	22	27
42	遺伝子治療	22	24
43	障害	21	27
44	少し	21	22
45	研究	20	22
46	期待	20	21
47	特定疾患	19	22
48	学校	19	20
49	NS・看護師	18	24
50	地域	18	24
51	多い	18	18
52	定期補充	18	18
53	同じ	18	18
54	肝炎	17	19
55	整形外科	17	19
56	希望	17	18
57	心	17	18
58	使用	16	22
59	親	16	19
60	凝固	16	18
61	会社	15	20
62	悪く	15	17
63	通院	15	17
64	母親	15	17
65	結婚	15	16

順位	単語	サンプル頻度	のべ頻度
66	痛み	14	21
67	手術	14	18
68	できない	14	15
69	日	14	15
70	方法	14	15
71	飲み薬	14	14
72	療法	14	14
73	内出血	13	19
74	職場	13	18
75	因子	13	16
76	症状	13	16
77	C型	13	14
78	安心	13	14
79	遺伝	13	14
80	行動	13	14
81	週	13	14
82	少ない	13	14
83	少なく	13	14
84	感謝	13	13
85	気持ち	13	13
86	幸い	13	13
87	制限	13	13
88	状況	12	14
89	もらって	12	13
90	家族	12	13
91	活動	12	13
92	時間	12	13
93	副作用	12	13
94	充実	12	12
95	程度	12	12
96	自己	11	16
97	毎年	11	14
98	公費	11	13
99	患者会	11	12
100	アンケート	11	11
101	一度	11	11
102	国	11	11
103	思い	11	11
104	助成	11	11
105	診て	10	14
106	インヒビター	10	13
107	年金	10	13
108	話	10	13
109	入院	10	12
110	病名	10	12
111	かもしれない	10	11
112	健康	10	11
113	私たち	10	11
114	助かる	10	11
115	障害者	10	11
116	普通	10	11
117	無理	10	11
118	医療機関	10	10
119	継続	10	10
120	困難	10	10
121	成長	10	10
122	積極的	10	10
123	体	10	10
124	年	10	10

異なり語数(種類数)=1,145 ……記号、句読点、助詞・助動詞等、及び、出現頻度1回の単語を除く

使用された単語について、その出現頻度と共起頻度によって単語間の距離を求め、平面上にプロットしたものを図1に示す。

図中では、単語の出現回数と円の半径を比例させ、また、単語間の関係性については共起頻度 N (1つの意見中に同時に出現する頻度) と距離尺度 L によって表した。なお、距離尺度 L は以下のように定義した：

$$L = \frac{N(x) + N(y) - N(x, y)}{N(x, y)}$$

ただし、共起頻度 $N(x, y)$ は単語 x と単語 y が同一意見中に使用される頻度である。

自由記載欄中に使用された単語で、最も頻繁に使用されていたのは「血友病」であったので、「血友病」を中心に配置して主な単語との関係性をプロットすると、「患者」、「病院」、「治療」、「病気」、「Dr・医師」、といった医療関係の語とともに、「子・子供」、「理解」、「不安」といった語が近隣に配置された。

なお、図では $N(x, y)$ の値が大きな単語が近くなるように配置したが、平面状の位置は模式的なもので、図における距離と $N(x, y)$ の値との間に比例関係はない。

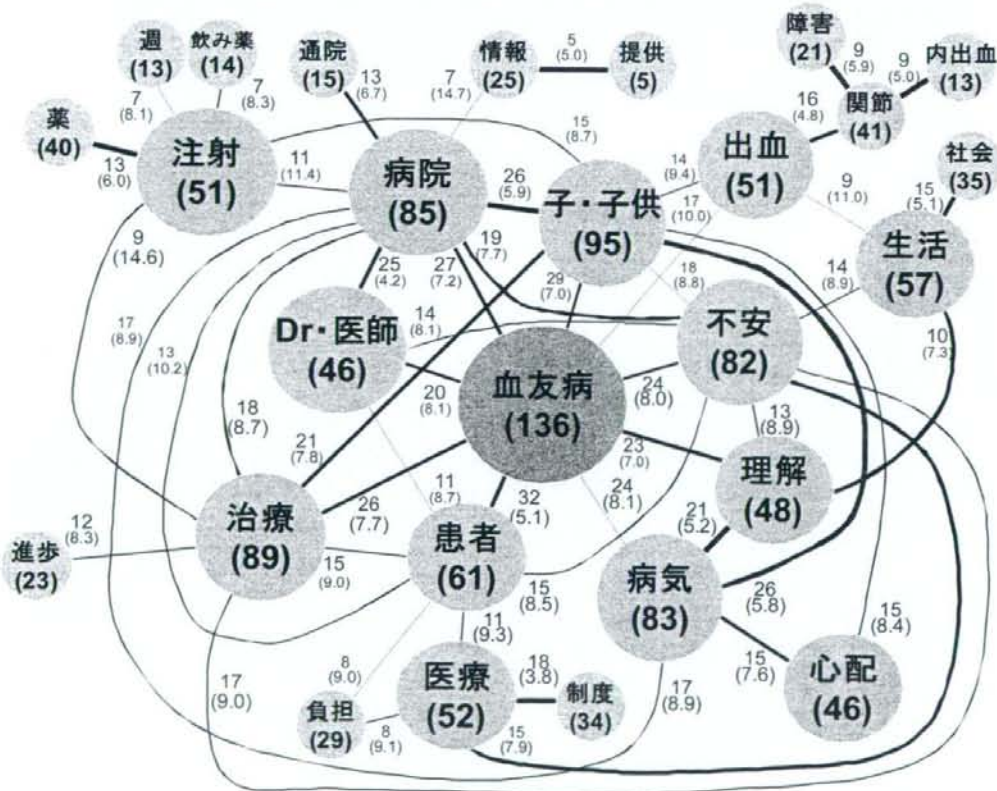


図1. 555個の意見中で使用された単語の関連性

図中の数値は、線でつなげた単語間の共起頻度 N と距離尺度 L (カッコ中) の値

特に、10歳未満の患者の保護者による意見のみを抽出してプロットしたものを図2に示した。この場合には、出現頻度の最大語は「子・子供」となり、「血友病」、「病気」、「病院」、「治療」、「不安」といった語が近隣に位置していた。単語同士の関係性や、使用頻度の高い単語の種類などは、全体を表示した図1の場合と大きな差異は見られなかった。

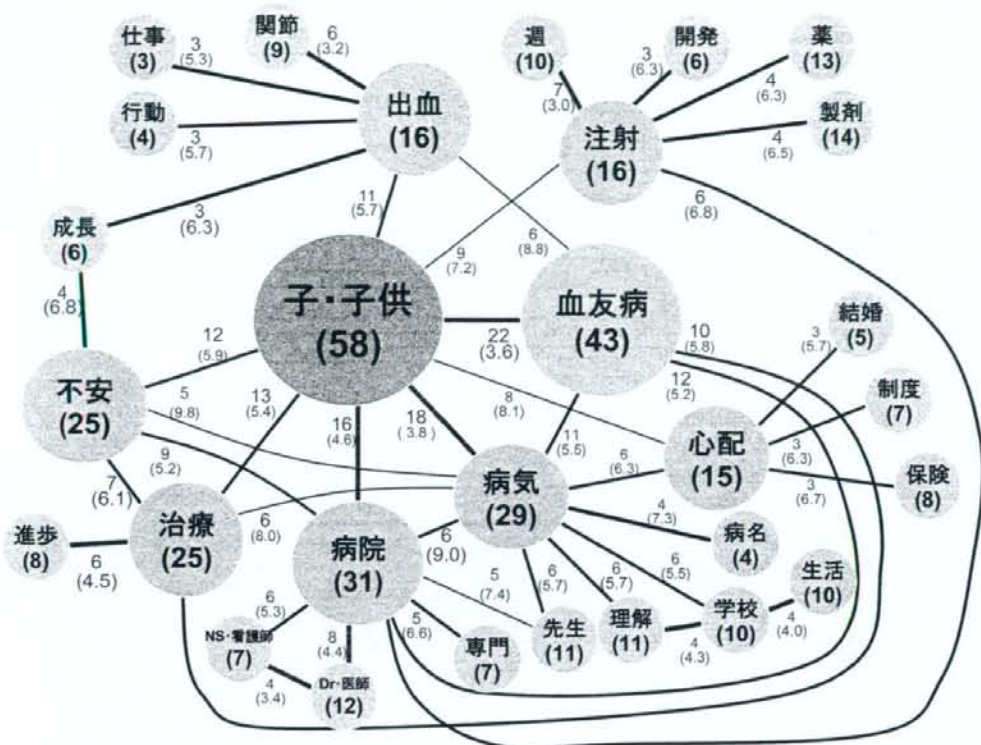


図2. 10歳未満の患者の保護者による意見(139意見)中で使用された単語の関連性
図中の数値の意味は図1と同様

2.2 意見のクラスター分類

555件の意見を単語の出現頻度を要素とする入力変数としてクラスター分析を行い、図3に示すような50個のクラスターに分類した。なお、この50個のクラスターを大分類すると、治療法に関するもの、医療制度に関するもの、医療体制に関するもの、社会・生活に関するもの、病状に関するものの5つに集約され、これらに含まれないその他の意見は約3%であった。

分類されたクラスターの中で、その中に含まれる意見の件数が30件以上、すなわち占有率が5%以上の大きなクラスターは7つであった。最大であったものは、64件の意見を含んでおり、血友病に対するより一層の理解を希望する記述が多かったが、医療制度やその他のことに関する、親の立場としての記載が含まれていた。

2番目に大きなクラスターは62件の意見を含んでおり、経口薬や持続時間の長い薬剤の開発といった、治療法の進歩への期待が主な内容であった。

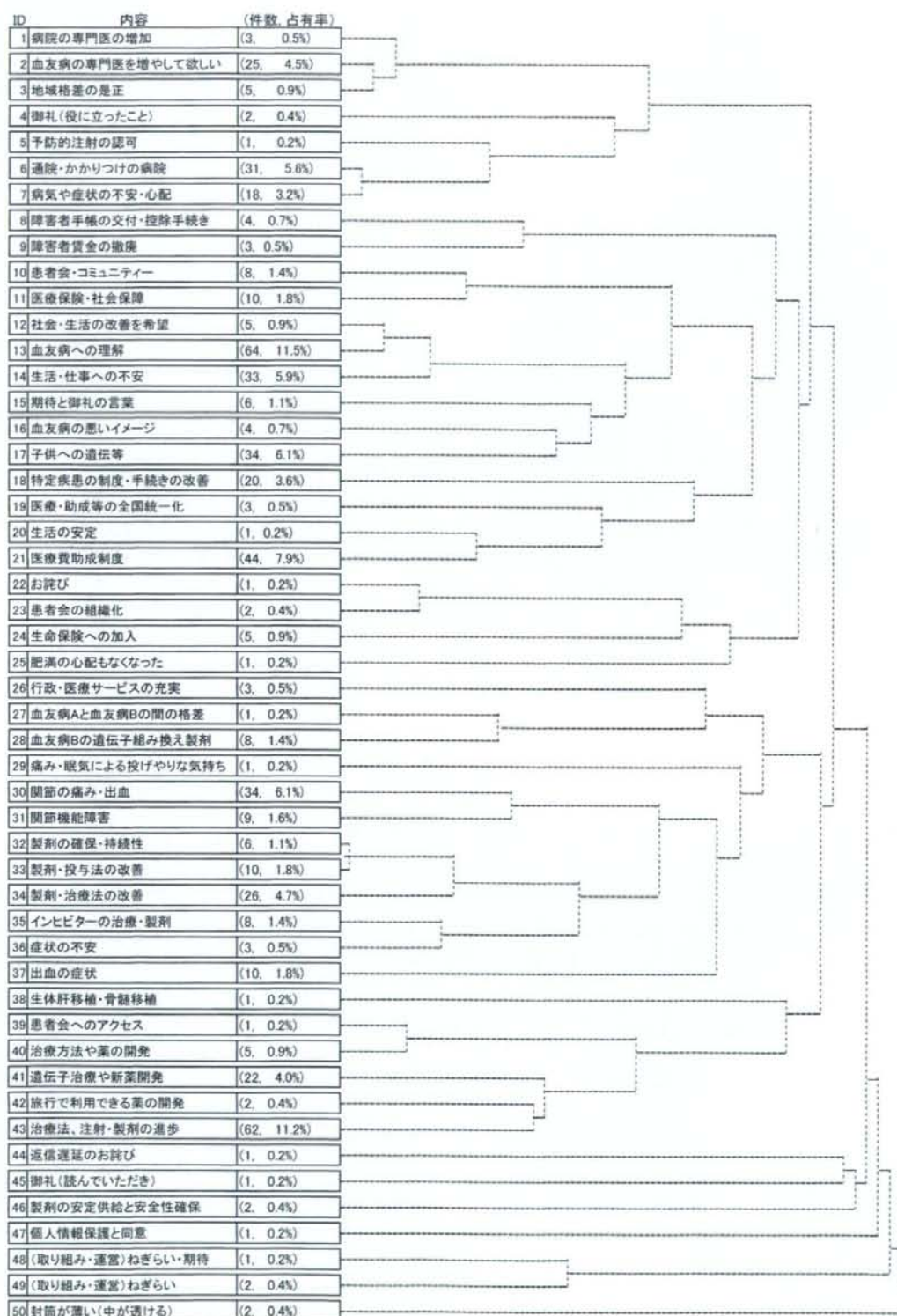


図 3. 555 個の意見のクラスター分類

次に大きなクラスターは 44 個の意見を含む医療制度に関するもので、このクラスター内の記載はほぼ一貫して公的負担の切り捨てに対する不安であった。

4 番目に占有率が高いクラスター（意見数 34）は 2 つあり、1 つは遺伝する疾患としての血友病の悩みや不安が中心で、他方は関節の痛みや出血に関するものであった。

表 3 上位 20 個のクラスターの概要と、そのクラスターに特徴的な単語

No.	意見数	占有率	概要	単語数	クラスターに特徴的な単語(10個まで)					
					血友病	生きて	生活	環境	心	
1	64	12%	血友病への理解	955	病友 病友 病友	子・子供 子・子供 子・子供	家族 家族 家族	年金 年金 年金	患者 患者 患者	患者
2	62	11%	治療法、注射・製剤の進歩	599	注射 治療法 治療法	薬 期待 期待	開発 進歩 進歩	静脈 早く 早く	方法 自己注射 自己注射	方法
3	44	8%	医療費助成制度	568	医療 医療 医療	助成 助成 助成	負担額 負担額 負担額	公的 公的 公的	充実 充実 充実	充実
4	34	6%	子供への遺伝等	437	子・子供 母親 母親	遺伝 軽症 軽症	重症 病友 病友	検査 うつ うつ	支え 認識 認識	支え
5	34	6%	関節の痛み・出血	671	関節 整形外科 整形外科	悪く 股 股	左足 内出血 内出血	範囲 痛み 痛み	足首 右 右	足首
6	33	6%	生活・仕事への不安	525	仕事 幼稚園 幼稚園	偏見 就職 就職	差別 理解 理解	自分 理解 理解	職場 告知 告知	職場
7	31	6%	通院・かかりつけの病院	509	病院 NS・看護師 NS・看護師	先生 夜間 夜間	診て 近くに 近くに	救急 Dr・医師 Dr・医師	通院 出来て 出来て	通院
8	26	5%	製剤・治療法の改善	324	C型 インターフェロン インターフェロン	副作用 特効薬 特効薬	肝炎 感染 感染	製剤 現在 現在	ウィルス 肝 肝	ウィルス
9	25	5%	血友病の専門医を増やして欲しい	284	専門 歯科・歯医者 歯科・歯医者	Dr・医師 少ない 少ない	地域 病院 病院	内科 NS・看護師 NS・看護師	血友病 歯や歯ぐき 歯や歯ぐき	血友病
10	22	4%	遺伝子治療や新薬開発	122	遺伝子治療 開発 開発	研究 確立 確立	進歩 治験 治験	飲み薬 発展 発展	進めて 軽口薬 軽口薬	進めて
11	20	4%	特定疾患の制度・手続きの改善	302	毎年 提出 提出	更新 保険証 保険証	手続き 保育園 保育園	診断書 受給者証 受給者証	先天性 特定疾患 特定疾患	先天性
12	18	3%	病友や症状の不安・心配	281	私 市 市	昨年 住んで 住んで	入院 連絡 連絡	カメラ 歯や歯ぐき 歯や歯ぐき	月1回 思い 思い	月1回
13	10	2%	医療保険・社会保障	142	保険 厚生 厚生	加入 老後 老後	生命 入れる 入れる	保障 家庭 家庭	健康 経済的 経済的	健康
14	10	2%	製剤・投与法の改善	116	痛み 助かる 助かる	自己注射 針 針	出来 飲み薬 飲み薬	手術 人工 人工	セット 長い 長い	セット
15	10	2%	出血の症状	213	フォンヴィレブランド病 鼻血 鼻血	出血 胃 胃	産後 傾向 傾向	判明 ひどかった ひどかった	生理 経過 経過	生理
16	9	2%	関節機能障害	158	機能 装具 装具	内出血 膝関節 膝関節	関節 左 左	腰 右 右	悪化 左手首 左手首	悪化
17	8	1%	患者会・コミュニティー	55	自立 親 親	話 血友病 血友病	支援 コミュニティー コミュニティー	情報 加齢 加齢	困難 離れ 離れ	困難
18	8	1%	血友病Bの遺伝子組み換え製剤	55	B 血友病 血友病	遺伝子組換え 現在 現在	製剤 うれしい うれしい	A 楽しく 楽しく	インヒビター わからず わからず	インヒビター
19	8	1%	インヒビターの治療・製剤	101	効果 行事 行事	止血 不十分 不十分	ノボセブン 薬剤 薬剤	使用 できません できません	ノバクト 1週間 1週間	ノバクト
20	6	1%	期待と御礼の言葉	38	よろしく ありがとうございます	お願い 有難く 有難く	アンケート 病友 病友	お願い いつか いつか	病友じゃ いろいろな いろいろな	病友じゃ

6 番目と 7 番目に大きなクラスターは 33 件と 31 件の意見から構成されており、それぞれ、生活・仕事への不安と、医療体制に関する記載がまとまっていた。

なお、以上のようなクラスターの概要と、そのクラスターに特徴的な 10 個までの単語の一覧を、占有率の高い上位 20 個のクラスターについて表 3 に示した。

なお、クラスター化された意見の平面上の相互関係について、10 歳未満の患者をもつ保護者の意見を平面上にプロットしたものを図 4 に示した。

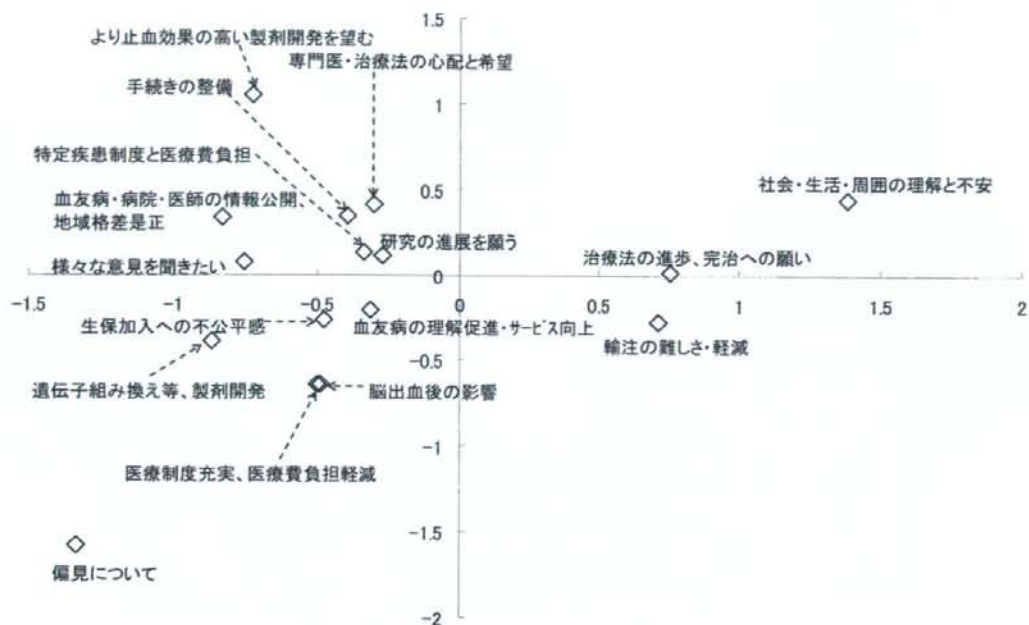


図4. 10歳未満の患者をもつ保護者の意見概要のプロット
 クラスター化した後、相互関係を平面上に表示（縦軸、横軸ともに対数目盛）

記載された意見と、回答者の年代との関係をみると、10歳未満の患者をもつ保護者の記載中では、「血友病への理解」、「治療法、注射・製剤の進歩」、「通院・かかりつけの病院」といった内容が最も多く、10歳代と20歳代（保護者の意見も含む）では「治療法、注射・製剤の進歩」、あるいは「血友病への理解」、「医療費助成制度」という内容を含むものが上位を占めた。

30歳代の意見では、「血友病への理解」、「生活・仕事への不安」を含む記載が多かった。とくに、「生活・仕事への不安」が、他の年代よりも顕著に高頻度で記載されていた。

40歳代以後では、関節の痛みや機能に関する記載と、インヒビターに関するものが、高頻度の意見として抽出される傾向であった。以上のような、回答者の年代との意見の概要との関係を表4に示した。

表4. 年代別に集計した記載された意見のまとめ

区分	意見	10歳未満	10代	20代	30代	40代	50代	60代	70歳以上	総計
医療体制	病院の専門医の増加			1	2					3
	血友病の専門医を増やして欲しい	4	6		4	5	5	1		25
	予防輸注の認可					1				1
	通院・かかりつけの病院	16	6	3	1	2	3			31
	病気や症状の不安・心配	7	4	1	1	2		2	1	18
	地域格差の是正	1		1	3	1	2			8
医療制度	障害者手帳の交付・控除手続き			1	1	1	1			4
	障害者賞金の撤廃				2		1			3
	医療保険・社会保障	2	1	1	3	2		1		10
	特定疾患の制度・手続きの改善	5	1	3	2	6	3			20
	医療費助成制度	8	6	6	7	8	5	3	1	44
	生命保険への加入	3		1	1					5
社会・生活	患者会・コミュニティー	2	1		2		3			8
	社会・生活の改善を希望		2		2			1		5
	血友病への理解	18	9	8	12	11	5		1	64
	生活・仕事への不安	10	6	4	10	1	1	1		33
	血友病の悪いイメージ		1		1		1	1		4
	子供への遺伝等	14	2	7	5	1	3	1	1	34
	生活の安定						1			1
	患者会の組織化						2			2
	行政・医療サービスの充実	3								3
	患者会へのアクセス			1						1
治療法	血友病Bの遺伝子組み換え製剤	3	3	1			1		1	9
	製剤の確保・持続性	2			2		2			6
	製剤・投与法の改善			3	3	1	2		1	10
	製剤・治療法の改善	4	2	2	4	9	4		1	26
	インヒビターの治療・製剤	2	1				3	2		8
	生体肝移植・骨髄移植					1				1
	治療方法や薬の開発	2			1	1		1		5
	遺伝子治療や新薬開発	4	4	2	5	3	1	1	2	22
	旅行で利用できる薬の開発				1		1			2
	治療法、注射・製剤の進歩	18	13	10	6	8	4	3		62
製剤の安定供給と安全性確保				1	1				2	
病状	肥満の心配もなくなった		1							1
	痛み・眠気による投げやりな気持ち					1				1
	関節の痛み・出血	7	2	1	3	11	4	2	4	34
	関節機能障害				1	1	3	4		9
	症状の不安	1				1	1			3
	出血の症状			1	6		2	1		10
その他	御礼(役に立つこと)	1		1						2
	期待と御礼の言葉	3	2					1		6
	お詫び			1						1
	返信遅延のお詫び		1							1
	御礼(読んでいただき)	1								1
	個人情報保護と同意					1				1
	(取り組み・運営)わがらい			1		1	1			3
	封筒が薄い(中が透ける)		1			1				2
総計	141	75	61	92	82	65	26	13	555	

HIV 感染あるいは HCV の感染に関する記載として、555 個の意見中で「HIV」、「エイズ」、「肝炎」、「C 型」、「HCV」、および「インターフェロン/ペグインターフェロン」という単語を使っていた意見を検索したところ、表 5 の通りの例数であった。

HIV 感染に関する記載の内容としては、HIV 治療薬の副作用に関する 40 歳代および 50 歳代の患者による記載が多く、また、少数例ではあるが、エイズに関する偏見を懸念する意見が 10 歳代以下の患者の保護者による記載中に見られた。

HCV 感染や肝炎についての意見は 20 歳代から 50 歳代の患者の記載中に分布しており、その内容は副作用の辛さや、よりよい治療薬の開発を望むものが多かった。

表 5. HIV 感染および HCV 感染に関連する単語の出現数

単語	年代							
	10歳未満	10代	20代	30代	40代	50代	60代	70代
(HIV/エイズ関連)								
HIV	1	1	3	7	12	6	1	0
エイズ	3	2	0	0	0	1	0	0
(HCV関連)								
肝炎	0	0	2	7	3	6	1	0
C型	0	0	2	6	2	4	0	0
HCV	1	0	0	1	2	3	0	0
インターフェロン*	0	0	2	1	1	3	0	0

* ベグインターフェロンも含めた集計

3. 自由記載回答の統計解析に関する考察

昨年度までの研究において、自由記載欄の内容を熟読することによって、その概要をまとめた結果は既に報告したが、今般の解析結果は、その内容と矛盾するものではなかった。とくに、血友病への理解、現在の治療法のさらなる進歩への期待と、公的負担の切り捨てに対する不安が、多数意見として抽出された点は一致していた。

しかし、テキスト型データの解析手法によれば、多数意見と少数意見との関係、また、意見の年代による相違などを、定量的に掌握することが可能となる。

さらに、1つの意見は1つの多次元ベクトルとして取り扱うことができるので、数値分類の手法による種々の類型化が可能になるばかりでなく、その結果を表やグラフに表すことが可能となる。

内容の熟読による限りでは、異なる意見の互いの位置関係や、用いられている単語の特徴を見ることは困難で、また、相互の関係性をグラフ等で表すことも不可能である。

テキスト型データの数値分類法の出力結果によって、種々の意見の出現頻度や類似性を考察していくことは、偏りのない意見の集約や、より深い解釈を得ることに有用であろうと考える。さらに、これによって記載された種々の意見の深層にある現状や問題点を、発見する手掛かりが得られるかもしれない。

例えば、記載された意見と該当者の年代との関係などは、内容の熟読によってその関連を見ることは容易ではないが、記載をデータ化すれば可能となる。キーワードとなるような単語については表5、また意見の概要については表4のようにまとめることができ、熟読による分類より以上に、計量的に裏打ちされた解釈が可能となってくる。もちろん、このような自由記載欄の分析と、調査用紙に用意した設問への回答状況との比較検討も必要である。

日本の血液凝固異常症において、その QOL を改善するためには何が必要なのかを調査していくために、今後も用意した設問への応答を集計するものと、自由な記載を解析する双方の調査を継続して行きたい。今回の調査でテキスト型データの解析手法が有効な分析方法であることが判明したが、今後さらに設問を検討していくことにより、こうした分析手法からより有用な情報が導けるように工夫していきたい。

(3) 出血した場合の行動に関する回答の解析

2008年度は自由記載欄の解析を主として行なったが、これに加え、前年度までに分析を行なってきた調査票の項目の中で、出血した場合の行動に関する回答状況についての解析を行なった。

調査項目のなかで、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」および7-1b)「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」の設問について解析

した。ただし、設問の対象者と回答者の整合性をとるために、5-2) に関しては6歳以上19歳未満の回答者を対象とし、また、7-1b) に関しては項目7-1)「現在、患者さんは就職していますか」に「はい」と回答があるものを対象とした。

以上により回答状況をみたところ、図5および6の結果であった。

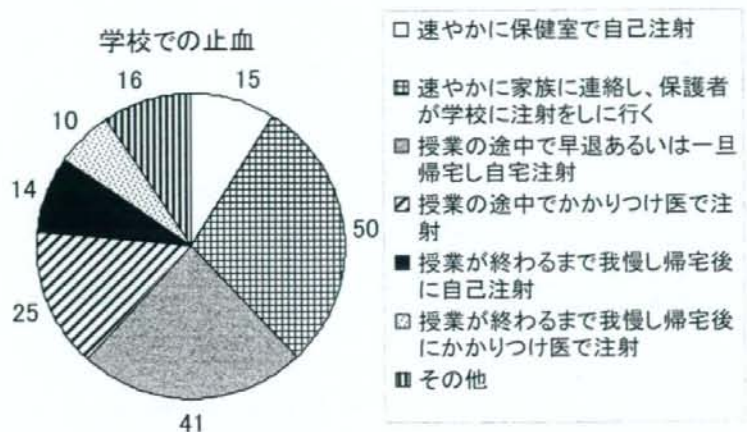


図5. 学校での止血の状況

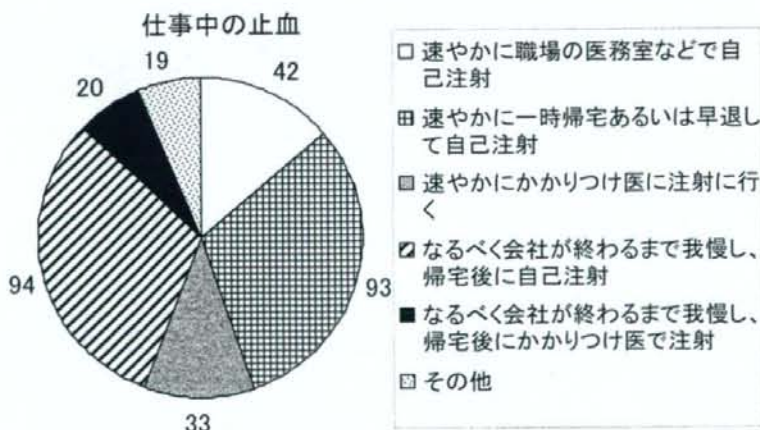


図6. 工作中的止血の状況

出血した場合の対処法の選択は、患者の置かれている状況を反映しているものと考えられるので、疾患のことを隠しているか、オープンにしているかということとの関連をみることにし、項目5-11)への回答状況と比較した。

項目5-11)のなかで、2.「職場・学校・近所の人に病名を知らせていますか」に「はい」あるいは「一部の人のみ」と回答している場合と、「いいえ」と回答している場合の2群に分け、図5および図6の回答状況をそれぞれこの2群間で比較した(表6、表7)。

表 6. 学校での止血の状況

	(一部の人にも)病名 を知らせている	知らせていない
速やかに保健室で自己注射	15 (10%)	0 (0%)
速やかに家族に連絡し、保護者が学校に注射をしに行く	48 (32%)	1 (7%)
授業の途中で早退あるいは一旦帰宅し自宅で注射	28 (19%)	8 (53%)
授業の途中でかかりつけ医で注射	24 (16%)	0 (0%)
授業が終わるまで我慢し帰宅後に自己注射	9 (6%)	4 (27%)
授業が終わるまで我慢し帰宅後にかかりつけ医で注射	9 (6%)	1 (7%)
その他	15 (10%)	1 (7%)

(p<0.01)

表 7. 工作中的止血の状況

	(一部の人にも)病名 を知らせている	知らせていない
速やかに職場の医務室などで自己注射をする	38 (20%)	3 (3%)
速やかに一時帰宅あるいは早退して自己注射をする	58 (31%)	32 (31%)
速やかにかかりつけ医に注射に行く	19 (10%)	13 (13%)
なるべく会社が終わるまで我慢し、帰宅後に自己注射	52 (27%)	40 (39%)
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	13 (7%)	7 (7%)
その他	10 (5%)	8 (8%)

(p<0.05)

出血した場合の対処方法は、在宅自己注射などが行われていても、実際、学校や職場で早期止血ができる環境が整っているかどうかを見るための一つの材料となろう。例えば、学校に通っている患者の場合には、授業が終わるまで我慢し、帰宅後に治療をするというのは QOL を下げる要因である。

しかし、図 5 の状況を見ると、一般的に学校の理解は得ているように感じられる。授業の途中でかかりつけ医に行くなどは学校の理解がないと出来ない。表 6 に関して、例えば「授業が終わるまで我慢する」という選択肢は、学校や近所の人に病名を知らせていない患者においては、34%の割合（帰宅後に自己注射するを選択が 27%、かかりつけ医に行くを選択が 7%）で選択されているが、病名を知らせている患者においては、12%（帰宅後に自己注射するを選択、かかりつけ医に行くを選択がともに 6%）と少ない。すなわち、周りの人への理解、認知を図っていない場合は家に帰るまで我慢するという傾向があるようである。

回答選択のパターンを 2 群で比較すると統計学的な有意差が見られ、疾患のことを一部の人にも知らせているか否かと、止血の処置法には関連が示唆される。

また、工作中的止血というのは微妙な部分があるが、回答選択のパターンを 2 群で比較すると、統計学的な有意差がみられた。

個々の選択肢の中で、速やかに職場で止血と回答している患者が表 7 において 41 人いる点は注目すべきことであろう。

工作中的止血に関し、「速やかに自己注射」と回答している 131 名中、周辺に病名を知らせているのは 96 例、そうでないのは 35 例である。病名を知らせることによって、迅速な止血が可能な状況が獲得されていると解釈することができるかもしれない。

以上のようなことを背景に、学校、職場などに製剤が置かれ、速やかかつ円滑な止血が可能となる対策が取れば、早期輸注が可能となり、症状の重症化の回避や関節機能障害の防止に繋がる可能性があるばかりでなく、出血に対する不安感の軽減ももたらす可能性が考えられ、QOL の向上に大きく貢献するものと思われる。したがって、患者は周囲の人々に理解を求めるよう努め、少なくとも一部の人に病状を知らせておくことが重要と考えられた。