

成人では肝疾患、HIV 感染、そして就業の問題が上位を占めた。すなわち、出血および出血の後遺症、非加熱製剤に因る HIV 感染、肝疾患（肝硬変、肝癌）、さらに社会的偏見・差別などの社会的にも解決されるべき多くの課題が残されていることが前回までの研究で明らかになった。そこで、健康関連 QOL を国際的に定量化された SF-36 を用い、本邦の凝固異常症患者を評価した。

今年度は疾患、重症度、年齢、出血頻度、関節障害、HIV 感染、HCV 感染などの影響について一次解析を行った。また、SF-36 の対象とならない小児に対しては、別途調査票を試作し、試験的に調査を行った。

B. 研究方法

（対象と方法）

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、患者会などの患者組織を介し患者および保護者に配布し、記入された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った。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、集計および解析は同大学医学統計学分野および附属研究施設で行った。SF-36 の調査票に記入された項目から 8 つの下位尺度および 2 つのサマリースコアを計算した。これらの尺度のそれぞれを従属変数、各患者データの諸項目を独立変数として取り扱い、相互の関連性を統計解析することをデータ解析の中心項目とした。

独立変数とする項目は、出血および出血の後遺症、非加熱製剤に因る HIV 感染、肝疾患（肝硬変、肝癌）および社会生活項目の回答から項目を選定した。

名義変数と順位変数の独立変数については群間比較、計量変数についても適切な区分けによって層別化した後、群間比較を行った。

（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する。この調査の実施にあたり、疫学に関する倫理指針 11「他の機関等の試料の利用」に基づく本調査の運用形態について、聖マリアンナ医科大学医科大学倫理委員会臨床試験部会に審査を申請し、承認された（承認番号第 2188 号）。

C. 研究結果

調査票の回収は平成 25 年 6 月末日に締め切った。回収された調査票は全体で 902 件、その内 SF-36 に関する調査票は 724 件、試作した 16 歳未満の患者用の調査票は 178 件であった。

SF-36 の調査結果を以下に示す。血液凝固異常症患者全体では、身体機能 (PF-N)、日常役割機能 (RP-N)、体の痛み (BP-N) といった身体に関する下位尺度がいずれもわが国の国民標準値よりも低いことが示された。一方、社会生活機能 (SF-N)、日常役割機能 (精神) (RE-N)、心の健康 (MH-N) などの精神に関する下位尺度は国民標準値との差異が極めて少なく、前 2 者は国民標準値よりも僅かに高い値であった。ただし、活力 (VT) は国民標準値より低く、疼痛や身体に関する影響を受けた結果であることが示唆された。全体的健康感 (GH-N) は国民標準値よりも低いことが示され、精神に関する下位尺度よりも身体に関する下位

尺度の影響を強く受けた結果と考えられた。

次に、血液凝固異常症を血友病 A、血友病 B、それ以外の凝固異常症に分けて検討したところ、上述の傾向は血友病 A で最も強く、次いで血友病 B であった。一方、その他の凝固異常症は、身体に関する下位尺度および精神に関する下位尺度はともに国民標準値と差異はないかあるいはむしろ高い値もみられたが、GH-N や MH-N は国民標準値より低値であった。

クロス集計の結果から得られた成績では、PF、RP、BP を低下させる因子として、年齢、重症度、血縁の病気に対する理解者の存在、(関節内) 出血の有無と回数などが強い影響を与えていることが示唆された。

GH については、SF36 マニュアル中の「慢性疾患 2 つ以上」という集計値よりもさらに低い値であることが示された。GH を低下させる因子として、重症度、頻回の出血、関節の出血や不自由に感じる関節の存在、HIV や HCV の感染があることが示唆された。同時に、日常生活を不自由にしている病気の合併は、すべて GH を低下させることが示唆された。さらに、注射の回数は一般的健康感に大きく影響し、とくに月 25 回を超える注射によって大きく低下することが明らかとなった。

VT、SF、RE、MH に関して、年齢、出血回数、関節出血、重篤な肝疾患、凝固異常症以外の日常生活を不自由にしている病気の合併がこれらを低下させる因子であることが示唆された。

SF-36 の対象とならない小児に対する試験的な調査研究の結果は、小児の凝固異常症の患者は家族からの活動抑制を受けつつ

も、学校生活や行事、スポーツにも積極的に参加し、友人も多く作り、楽しく前向きに生活していることが示唆された。

D. 考察

血液凝固異常症患者は、PF-N、RP-N、BP-N といった身体に関する下位尺度がいずれもわが国の国民標準値よりも低いことが示された。一方、SF-N、RE-N、MH-N などの精神に関する下位尺度は国民標準値との差異が極めて少ないことが示された。ただし、VT-N および GH-N は国民標準値よりも低く、これらは精神に関する下位尺度よりも身体に関する下位尺度の影響を強く受けた結果と考えられた。

定期補充療法は、QOL を高める治療法としてわが国においても重症患者の標準的治療法として最近普及してきた治療法である。小児を対象とした調査では、定期補充療法を行うことによって、身体・心理両面において QOL の向上が期待できることが確認された。しかしながら、SF-36 の対象となった成人患者においては「定期補充療法によって高い QOL が保たれる」というように解釈できる結果は得られず、さらなる詳細な解析を行ったうえで考察する必要がある。

また今回の結果で、SF-36 の調査対象の最も若い年齢層である 16-24 歳世代は、すべての項目において国民標準値と変わらない結果が示された。身体に関する下位尺度、全体的健康感、精神に関する下位尺度の全ての項目において、このままの状態が維持されていくのか、あるいは、今後加齢によりこれらを低下させていくのか、定期的なコーホート調査の必要性が示唆された。

次年度は、諸外国の患者との比較、他の

疾患との比較を行い、血液凝固異常症患者の治療の向上と QOL の向上に貢献したい。

E. 結論

国際的に定量化された SF-36 を用い、本邦の血液凝固異常症患者の健康関連 QOL を評価した。また、SF-36 の対象とならない小児に対して試験的な調査を行った。

F. 研究発表

(1) 論文発表

1. 長江千愛、瀧 正志:小児科領域の DIC、臨床に直結する血栓止血学、朝倉英策 (編著) p 227-234、中外医学社 (発行) 2013
2. Mimuro J, Mizukami H, Shima M, Matsushita T, Taki M, Muto S, Higasa S, Sakai M, Ohmori T, Madoiwa S, Ozawa K, Sakata Y.: The prevalence of neutralizing antibodies against adeno-associated virus capsids is reduced in young Japanese individuals. *J Med Virol.* doi: 10.1002/jmv.23818. [Epub ahead of print] 2013
3. Hideaki Imamura, Yuko Akioka, Masashi Taki, Fumiko Terasawa, Nobuo Okumura, Motoshi Hattori: Successful living-related kidney transplantation in a boy with inherited dysfibrinogenemia. *Pediatric Nephrology*, 17(7): E161-E164, 201.
4. 白幡 聡、桑原光弘、福武勝幸、日笠 聡、酒井道生、嶋 緑倫、藤井輝久、堀越泰雄、瀧 正志、花房秀次、吉岡章: インヒビター保有先天性血友病患者の出血エピソードにおける遺伝子組換え活性型血液凝固第Ⅶ因子製剤 (ノボセブン[®]) の有効性および長期的安全性: 10 年間の市販後調査解析結果、*血栓止血誌*、24(6):593-602, 2013
5. Ohga S, Ishiguro A, Takahashi Y, Shima M, Taki M, Kaneko M, Fukushima K, Kang D, Hara T, Japan Childhood Thrombophilia Study Group: Protein C deficiency as the major cause of thrombophilias in childhood. *Pediatr Int.* 55(3):267-71, 2013
6. 瀧 正志: 出血性疾患に対する臨床的ならびに検査からのアプローチ、*日本小児血液・がん学会雑誌*、50 (3) : 450-456、2013
7. 橘川薫、中島康雄、長江千愛、瀧 正志: 血友病の画像診断、*画像診断*、33(13):1484-1495, 2013
8. 酒井道生、瀧 正志、家子正裕、井田孔明、大平勝美、勝沼俊雄、高橋芳右、野上恵嗣、日笠 聡、福武勝幸、松下功、松本雅則、窓岩清治: インヒビター保有先天性血友病患者に対する止血治療ガイドライン: 2013 年改訂版、*血栓止血誌*、24(6):640-658, 2013
9. Saji T, Echizen H, Fukushima M, Hamaoka K, Hayashi M, Honda M, Ichikawa S, Matsuura H, Murakami T, Nakagawa M, Nakanishi T, Niwa K, Ogawa S, Okada T, Sumitomo N, Suzuki Y, Taki M, Yoda H: Guidelines for drug therapy in pediatric patients with cardiovascular diseases (JCS2012) -Digest version-, *Circulation J* 78(2):507-533, 2014

(2) 学会発表

1. Satoshi Yamazaki, Shigenobu Takayama,

- Noriko Suzuki, Noriko Yamazaki, Masashi Taki, Masahiro Ieko, Yoko Kawai, Standardization Subcommittee of Laboratory test for Thrombosis and Hemostasis: Reevaluation of activated partial thromboplastin time (APTT) reagents in Japan, XXVIth International Symposium on Technological Innovations in Laboratory Hematology, 2013
2. Atsuki Yamashita, Chiai Nagae, Tomoko Ashikaga, Shinji Muto, Mieko Akita, Satoshi Yamazaki, Shigenobu Takayama, Shinobu Tatsunami, Masashi Taki: Pathogenesis of hemostatic abnormalities by L-asparaginase in children with acute leukemia. XXIVth ISTH, 2013
 3. Tomoko Ashikaga, Atsuki Yamashita, Shinji Muto, Chiai Nagae, Mieko Akita, Noriko Suzuki, Satoshi Yamazaki, Shigenobu Takayama, Shinobu Tatsunami, Masashi Taki: Pulsed methylprednisolone therapy markedly increases thrombin generation potential in a rabbit experiment. XXIVth ISTH, 2013
 4. Masashi Taki, Hideji Hanabusa, Katsuyuki Fukutake, Tadashi Matsushita, Midori Shima, Akira Shirahata and the Advate PASS study group: What we can learn from real-life clinical experience data from a post authorization safety surveillance in PUPs/treated with antihemophilic factor (recombinant), plasma/albumin free method in Japan. XXIVth ISTH, 2013
 5. Katsuyuki Fukutake, Hideji Hanabusa, Masashi Taki, Tadashi Matsushita, Midori Shima, Akira Shirahata and J-PASS study group: A prospective post-authorization safety surveillance study in 384 hemophilia A patients with antihemophilic factor (recombinant), plasma/albumin free method demonstrates safety and efficacy in Japan. XXIVth ISTH, 2013
 6. Midori Shima, Katsuyuki Fukutake, Hideji Hanabusa, Tadashi Matsushita, Masashi Taki, Michio Sakai, Soyoku Nobeyama, Toshiyuki Hirakata, Alison Innes, Shuanglian Li, Wildon Farwell, Alvin Luk, Baisong Mei, Glenn Pierce : Japanese patients subpopulation analysis in a phase 3 study (B-LONG) of long-lasting recombinant factor IX Fc. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, 2013
 7. Shinobu Tatsunami, Junichi Mimaya, Akira Shirahata, Masashi Taki: Factos associated with adult intracranial hemorrhage in hemophiliacs: From the Surveillance 2012. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, 2013
 8. Chiai Nagae, Tomoko Ashikaga, Atsuki Yamashita, Mieko Akita, Dai Keino, Ryou Ooyama, Miziho Morimoto, Kimie Yoshikawa, Akitoshi Kinoshita, Masashi Taki: A study of the pharmacokinetics and the usefulness of primary prophylaxis in hemophilia patients of children, The 55th Annual Meeting of the Japanese Society of Pediatric

Hematology and Oncology, 2013

9. 山下敦己、長江千愛、足利朋子、瀧 正志：良好な止血管理ができた von Willebrand 病 type2A 合併妊娠の一例、第 116 回日本小児科学会、2013
 10. 足利朋子、長江千愛、山下敦己、瀧 正志：急性期の診断が困難であった von Willebrand 病 type1 の腸骨筋出血、第 116 回日本小児科学会、2013
 11. 長江千愛、足利朋子、山下敦己、瀧 正志：インヒビター発生に複数の danger signal の関与が疑われた重症血友病 A の PTP 症例、第 116 回日本小児科学会、2013
 12. 足利朋子、山下敦己、長江千愛、秋田美恵子、鈴木典子、山崎哲、高山成伸、瀧 正志：ステロイドパルス療法は第 VII 因子活性増加を介してロニン生成能を増加させる、第 35 回日本血栓止血学会、2013
 1. 鈴木典子、山崎法子、辻村浩司、山崎哲、高山成伸、新井次郎、瀧 正志：LA 測定における希釈ラッセル蛇毒時間のロット間差改善の試み、第 35 回日本血栓止血学会、2013
 2. 山崎哲、鈴木典子、高山成伸、秋田美恵子、山下敦己、瀧 正志：FX 阻害薬 Ribaroxaban の添加試験における PT、APTT の延長に関する検討—異なる試薬による比較、第 35 回日本血栓止血学会、2013
 13. 福武勝幸、花房秀次、瀧 正志、松下正、嶋緑倫、白幡聡、アドベイト PASS スタディグループ：遺伝子組換え第 VIII 因子製剤販売後調査結果から見た血友病患者の治療における課題、第 35 回日本血栓止血学会、2013
 14. 大谷政樹、新居登紀子、鈴木典子、山崎法子、山崎 哲、高山成伸、瀧 正志：ヘパリン類および FXa 阻害薬に対する APTT 試薬 4 種の感受性の比較、第 14 回第日本検査血液学会、2013
 15. 山崎 哲、鈴木典子、山崎法子、高山成伸、瀧 正志、血栓止血検査標準化小委員会：APTT 標準化に向けたパネル血漿の検討 —LA 感受性—、第 14 回第日本検査血液学会、2013
 16. 鈴木典子、山崎法子、山崎 哲、高山成伸、瀧 正志：(テクニカルセミナー) APTT を取り巻く凝固検査の現状、第 14 回第日本検査血液学会、2013
 17. 立浪 忍、三間屋 純一、白幡 聡、大平勝美、仁科豊、花井十伍、桑原理恵、秋田美恵子、瀧 正志：HIV 感染血液凝固異常症における生存解析：2012 年 5 月 31 日まで、第 26 回日本エイズ学会、2013
 18. 酒井道生、天野景裕、工藤寿子、竹谷英之、野上恵嗣、瀧 正志：血友病患者における疾患理解度とアドヒアランスの関連性の検討、第 55 回日本小児血液・がん学会、2013
 19. 瀧 正志：血友病に対する定期補充療法の過去・現在・未来、第 55 回日本小児血液・がん学会、2013
 20. 瀧 正志：血液凝固異常症の QOL に関する研究、第 8 回日本血栓止血学会学術標準化委員会シンポジウム、2014
- G. 知的所有権の出願・取得状況
本研究とは関係がない。

H. 追記

本研究の研究協力者として多大なるご尽力を頂きました仁科 豊氏のご逝去されました。謹んでご冥福をお祈り申し上げます。

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」

平成 25 年度調査報告書

編著：瀧 正志（研究分担者）、血液凝固異常症 QOL 調査委員

「血液凝固異常症の QOL に関する研究 平成 25 年度調査報告書」の刊行に際して

この度、平成 25 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 25 年度調査報告書」の報告書が出来上がりましたのでお送り申し上げます。

本調査の実施に際しては、ご多忙中にも関わらず QOL 調査票のご記入を頂き、返送していただいた患者およびご家族の皆様、そして本調査の配布を仲介していただいた患者組織および担当医の皆様に厚く御礼申し上げます。本調査は、患者およびご家族の皆様の治療および生活の質の向上に寄与することを目的に行われました。

今回の調査目的は、16 歳以上の方には国際的に健康関連の QOL 評価法としてその妥当性が検証されている「SF-36」を使用し、改善すべき問題をより客観的にそして定量的に明らかにする目的です。

SF-36 は身体機能、日常役割機能、体の痛み、社会生活機能、全体的健康感、活力、日常役割機能、心の健康という 8 つの尺度が中心となって検討されますが、疾患、患者の重症度、年齢、関節障害、出血の回数、HIV 感染、HCV 感染など、具体的な関連性について客観的に評価を行いました。

また、16 歳未満の方は、別途作成した調査票を用い、属性とのクロス集計を行いました。

今年度の報告書は、必要な項目間のクロス集計を分析してその結果を記載したものです。なお、他の国との比較や他の疾患との関連は来年度に解析を行って報告する予定としています。

この報告書の調査結果を患者およびご家族の皆様がいろいろな機会に利用されて皆様の QOL の向上に役立てるように使っていただけることを希望しております。

なお、平成 25 年度の報告書も近々ホームページ（<http://www.b-qol.com/>）に掲載予定ですのでご覧ください。

平成 26 年 3 月吉日

平成 25 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 調査委員（五十音順）

大平勝美（はばたき福祉事業団）、小野織江（産業医科大学血友病センター）、小島賢一（荻窪病院血液科）、白幡 聡（北九州八幡東病院）、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）、長江千愛（聖マリアンナ医科大学小児科）、仁科 豊（仁科・深道法律事務所）、牧野健一郎（相生リハビリテーションクリニック）、松本剛史（三重大学医学部附属病院輸血部）、村上由則（宮城教育大学・岩手ヘモヒリー友の会）、森戸克則（むさしの会・つつじの会）、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

平成 25 年度血液凝固異常症 QOL 調査研究報告書の総括	1
	瀧 正志
I. はじめに	3
	瀧 正志
II. 調査方法	
(1) 対象と方法	3
(2) 調査票の作成	3
(3) 倫理面への配慮	3
(4) 健康関連 QOL 尺度「SF-36v2TM」についての解説	3
III. 調査結果	
(1) 回収状況	5
	瀧 正志
(2) 16 歳以上を対象とした調査結果 (SF-36)	
1) 一次解析結果	5
	瀧 正志
2) 下位尺度と患者属性のクロス集計結果	
i) 身体機能・日常役割機能 (身体)・体の痛み	7
	竹谷英之・牧野健一郎
ii) 全体的健康感	19
	立浪 忍・大平勝美・仁科 豊・森戸克則
iii) 活力・社会生活機能・日常役割機能 (精神)・心の健康	23
	小島賢一・松本剛史
(3) 6-15 歳を対象とした調査結果	30
	長江千愛・村上由則・和田育子・吉川喜美枝・小野織江・白幡 聡
IV. 調査票	43

血液凝固異常症 QOL 調査結果

平成 25 年度血液凝固異常症 QOL 調査研究報告書の総括

血友病等の血液凝固異常症の生活の質(quality of life; QOL)を低下させる要因として、出血、関節障害、頻回の製剤の静脈注射が小児、成人の共通の要因であることが平成 18 年度から本研究班の分担研究として行った「血液凝固異常症の QOL に関する研究」で明らかになった。また、上記以外に QOL を低下させる要因として、小児では幼稚園・学校生活の制限、インヒビター、成人では肝疾患、HIV 感染、そして就業の問題が上位を占めた。すなわち、出血および出血の後遺症、非加熱製剤に因る HIV 感染、肝疾患（肝硬変、肝癌）、さらに社会的偏見・差別などの社会的にも解決されるべき多くの課題が残されていることが前回までの研究で明らかになった。そこで、今回の研究では、健康関連 QOL を定量的に明らかにするため、日本の国民標準値が示され、他の疾患や諸外国との比較が可能である SF-36 を用いて本邦の血液凝固異常症患者の健康関連 QOL を評価することを企画した。今年度は疾患、重症度、年齢、出血頻度、関節障害、HIV 感染、HCV 感染などの影響について一次解析を行った。また、SF-36 の対象とならない小児に対しては、別途調査票を試作し、試験的に調査を行った。

血液凝固異常症患者全体では、身体機能 (PF)、日常役割機能 (RP)、体の痛み (BP) といった身体に関する下位尺度がいずれもわが国の国民標準値よりも低いことが示された。一方、社会生活機能(SF)、日常役割機能(精神) (RE)、心の健康 (MH) などの精神に関する下位尺度は国民標準値との差異が極めて少なく、前 2 者は国民標準値よりも僅かに高い値であった。ただし、活力 (VT) は国民標準値より低く、疼痛や身体に関する影響を受けた結果であることが示唆された。全体的健康感 (GH) は国民標準値よりも低いことが示され、精神に関する下位尺度よりも身体に関する下位尺度の影響を強く受けた結果と考えられた。血液凝固異常症を血友病 A、血友病 B、それ以外の凝固異常症に分けて検討したところ、上述の傾向は血友病 A で最も強く、次いで血友病 B であった。一方、その他の凝固異常症は、身体に関する下位尺度および精神に関する下位尺度はともに国民標準値と差異はないかあるいはむしろ高い値もみられたが、GH や MH は国民標準値より低値であった。

クロス集計の結果から得られた成績では、PF、RP、BP を低下させる因子として、年齢、重症度、血縁の病気に対する理解者の存在、(関節内) 出血の有無と回数などが強い影響を与えていることが示唆された。それらに影響される体格、輸注状況 (回数、自己注射、定期補充療法)、職業、ウイルス感染、そして肝臓の状態については、さらなる詳細な解析を行ったうえで、これらに影響する因子について考察する必要がある。

GH については、SF-36 マニュアル中の「慢性疾患 2 つ以上」という集計値よりもさらに低い値であることが示された。GH を低下させる因子として、重症度、頻回の出血、関節の出血や不自由に感じる関節の存在、HIV や HCV の感染があることが示唆された。同時に、日常生活を不自由にしている病気の合併は、すべて GH を低下させることが示唆された。さらに、注射の回数は一般的健康感に大きく影響し、とくに月 25 回を超える注射によって大きく低下することが明らかとなった。家庭療法や定期補充療法については、「適切な注射によって GH は保たれている」というように解釈できる結果は得られず、さらなる詳細な解析を行ったうえで考察する必要がある。

VT、SF、RE、MH に関して、年齢、出血回数、関節出血、重篤な肝疾患、凝固異常症以外の日常生活を不自由にしている病気の合併がこれらを低下させる因子であることが示唆された。定期補充療法に関して一部、期待と反する結果も出ており、さらに詳細にデータを解析し原因を検討する必要がある。

また今回の結果で、SF-36 の調査対象の最も若い年齢層である 16-24 歳世代は、すべての項目において国民標準値と変わらない結果が示された。身体に関する下位尺度、全体的健康感、精神に関する下位尺度の全ての項目において、このままの状態が維持されていくのか、あるいは、今後加齢によりこれらを低下させていくのか、定期的なコーホート調査の必要性が示唆された。

SF-36 の対象とならない小児に対する試験的な調査研究の結果は、小児の凝固異常症の患者は家族からの活動抑制を受けつつも、学校生活や行事、スポーツにも積極的に参加し、友人も多く作り、楽しく前向きに生活していることが示唆された。定期補充療法を行うことによって、身体・心理両面において QOL の向上が期待できることが確認された。反対に、現在インヒビターがある患者においては日常生活の活動制限も多くなり、インヒビターは身体・心理両面において QOL を低下させる要因であることが再確認された。

次年度は、諸外国の患者との比較、他の疾患との比較を行い、血液凝固異常症患者の治療の向上と QOL の向上に貢献したい。

I. はじめに

本年度の研究では、健康関連 QOL を国際的に定量化された SF-36 を用い本邦の凝固異常症患者を評価し、また、疾患、病型、重症度、年齢、出血の頻度、関節障害、HIV 感染、HCV 感染の影響などを評価し、改善すべき問題をより客観的にそして定量的に明らかにすることを目的とした。また、SF-36 の調査対象とならない小児に関しても、別途調査票を作成して調査を行った。本報告書は、今回の調査から得られた結果に対する一次解析の報告である。

II. 調査方法

(1) 対象と方法

全国の血液凝固異常症患者を対象とした。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および協力が得られた全国の患者組織を介し患者および保護者に平成 24 年 11 月中旬に配布した。調査票の回収は平成 25 年 6 月末日を締め切りとし、無記名で同封した封筒に入れ事務局（聖マリアンナ医大小児科 瀧宛て）に返送して頂いた。

今回の調査は、6 歳から 15 歳の小児を対象とした調査と 16 歳以上の方を対象とした調査に分けて行った。後者は国際的にその妥当性が検証されている調査法 SF-36 を用い、健康関連 QOL を本邦の血液凝固異常症患者において評価した。

(2) 調査票の作成

今回の調査は 16 歳以上の方への調査は SF-36 (SF-36 については後述) を使用し、SF-36 の結果を解析するための属性について、各委員にそれぞれの専門的立場から討議を重ね検討し作成した。独立変数とする項目は、出血および出血の後遺症、非加熱製剤に因る HIV 感染、肝疾患 (肝硬変、肝癌) および社会生活項目の回答から項目を選定した。

また、6 歳から 15 歳の方への調査票は、SF-36 に準ずる形で簡易な言葉を用いて質問文を別に作成した。

(3) 倫理面への配慮

本調査は調査の趣旨に同意を得た患者本人あるいはご家族が無記名で記載するために同意書の取得は不要である。また、この調査の実施にあたり、疫学研究に関する倫理指針 11「他の機関等の試料の利用」に基づく本調査の運用形態について、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会臨床試験部会に審査を申請し、承認された (承認番号第 2188 号)。

(4) 健康関連 QOL 尺度「SF-36v2TM」についての解説 (認定 NPO 法人 健康医療評価機構より)

今年度の解析に用いた SF-36 について、日本語マニュアルから要点を以下に抜粋する。SF-36 は包括的な尺度であり、特定の年齢層、特定の病気や治療に関わっている集団を対象として作られた質問紙ではない。従って、一般の人と特定の集団を比較したり、病気の症状の相対的な重症度を比べたり、異なる治療の効果を比較したり、個々の患者の特徴を記述したり、といったさまざまな目的に対して、SF-36 が有用であることが明らかになっている。

SF-36 は、8 つの健康概念を測定するための 35 個の質問項目と健康変化を測定する 1 個の項目からなっている。8 つの概念とは(1)身体機能、(2)日常役割機能 (身体)、(3)体の痛み、(4)全体的健康感、(5)活力、(6)社会生活機能、(7)日常的役割機能 (精神)、(8)心の健康である。表 1 に 8 つの概念を測定する 8 つの下位尺度の得点が表す意味を示した。

表 1. SF-36 下位尺度の得点の解釈

下位尺度	得点の解釈	
	低い	高い
身体機能：PF Physical functioning	健康上の理由で、入浴または着替えなどの活動を自力で行うことが、とてもむずかしい	激しい活動を含むあらゆるタイプの活動を行うことが可能である
日常役割機能（身体）：RP Role physical	過去 1 ヶ月間に仕事やふだんの活動をした時に身体的な理由で問題があった	過去 1 ヶ月間に仕事やふだんの活動をした時に、身体的な理由で問題がなかった
体の痛み：BP Bodily pain	過去 1 ヶ月間に非常に激しい体の痛みのためにいつもの仕事が非常にさまたげられた	過去 1 ヶ月間に体の痛みはぜんぜんなく、体の痛みのためにいつもの仕事さまたげられることはぜんぜんなかった
社会生活機能：SF Social functioning	過去 1 ヶ月間に家族、友人、近所の人、その他の仲間とのふだんのつきあいが、身体的あるいは心理的な理由で非常にさまたげられた	過去 1 ヶ月間に家族、友人、近所の人、その他の仲間とのふだんのつきあいが、身体的あるいは心理的な理由でさまたげられることはぜんぜんなかった
全体的健康感：GH General health perceptions	健康状態が良くなく、徐々に悪くなっていく	健康状態は非常に良い
活力：VT Vitality	過去 1 ヶ月間、いつでも疲れを感じ、疲れはてていた	過去 1 ヶ月間、いつでも活力にあふれていた
日常役割機能（精神）：RE Role emotional	過去 1 ヶ月間、仕事やふだんの活動をした時に心理的な理由で問題があった	過去 1 ヶ月間、仕事やふだんの活動をした時に心理的な理由で問題がなかった
心の健康：MH Mental health	過去 1 ヶ月間、いつも神経質でゆううつな気分であった	過去 1 ヶ月間、おちついていて、楽しく、おだやかな気分であった

国民標準値について

SF-36 の下位尺度とサマリースコアを、国民標準値に基づいたスコアリングにより算出することで、結果の解釈を簡単にしている。国民標準値とは日本国民の標準値を 50 点とし、その標準偏差を 10 点として変換して、比較が可能となる（オリジナルの SF-36 は 0-100 点法である）。本調査では 2007 年国民標準値を用いている。しかし、患者のデータでは正規分布しないなどの問題もあり、詳細はそれぞれの項で述べた。本報告書では国民標準値を用いた結果には各下位尺度項目の後ろに「・・・N」を付けて表示した。例）身体機能（PF）の場合は、PF・N とした。

Ⅲ. 調査結果

(1) 回収状況

調査票は平成 25 年 6 月末日に締切り、全体で 902 件、その内 6 歳から 15 歳は 178 件、16 歳以上は 724 件であった。各地域ブロック別に全国調査で得られた血友病患者数から求めた回収率を図 1 に示す。

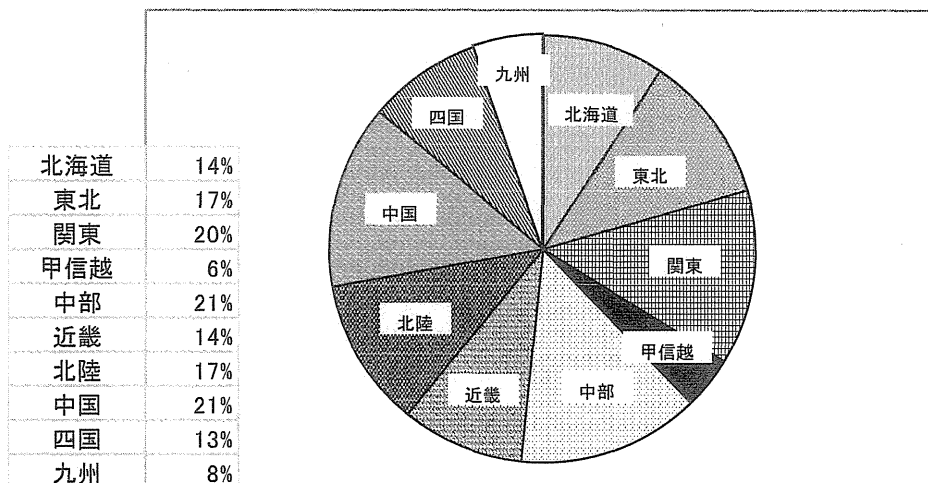


図 1. 調査票の回収率

(2) 16 歳以上を対象とした調査結果 (SF-36)

1) 一次解析結果

国民標準値と比較した棒グラフを図 2 に示す。これは国民標準値 50 を 0.0 として表したものである。血液凝固異常症全体では、PF-N、RP-N、BP-N といった身体に関する下位尺度がいずれもわが国の国民標準値よりも低く、GH-N もその影響を強く受けていることが示唆された。一方、SF-N、RE-N、MH-N などの精神に関する下位尺度は国民標準値との差異が極めて少なく、前 2 者は国民標準値よりも僅かに高い値であった。ただし、VT-N は国民標準値より低く、疼痛や身体に関する影響を受けた結果であることが示唆された。

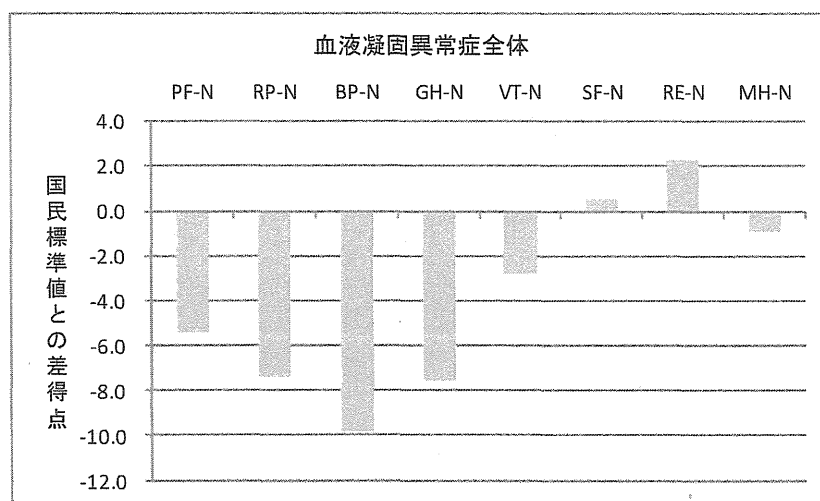


図 2. 血液凝固異常症における下位尺度の国民標準値との差異

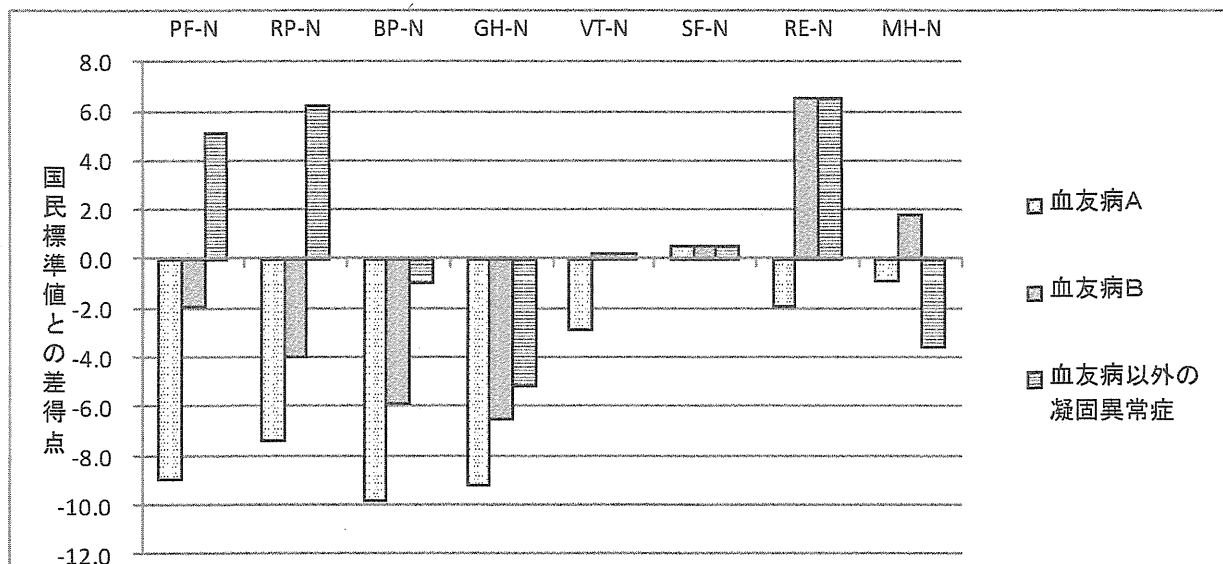


図 3. 各疾患における下位尺度の国民標準値との差異

さらに、血液凝固異常症を血友病 A、血友病 B、それ以外の凝固異常症に分けて、国民標準値と比較検討した結果を図 3 に示す。PF-N は、血友病 A、血友病 B、その他の凝固異常症の順に低い値で前 2 者はいずれも国民標準値より低値であった。その他の凝固異常症は逆に国民標準値より高値であった。RP-N、BP-N、GH-N についても同様の傾向がみられた。ただし、後 2 者においてその他の凝固異常症は国民標準値より低値であった。VT-N については血友病 A だけが国民標準値より低値であったが、それ以外は国民標準値と同様の値であった。SF-N は 3 者とも国民標準値と同様の値を示した。RE-N は血友病 A だけが国民標準値よりやや低値であったが、それ以外は国民標準値より高値であった。MH-N は血友病 A が国民標準値よりやや低値、血友病 B はやや高値、その他の疾患では最も低値を示した。すなわち、血友病患者では身体に関する下位尺度が血友病 A、血友病 B のいずれも国民標準値よりも低く、その程度は血友病 A が血友病 B よりも大きいことが示唆された。一方、精神に関する下位尺度は国民標準値との差異が極めて少なく、逆に RE-N では血友病 B およびその他の凝固異常症では国民標準値より高値であることが示された。GH-N は血友病 A、血友病 B、それ以外の凝固異常症のいずれも国民標準値よりも低く、血友病 A、血友病 B では身体に関する下位尺度の影響、その他の凝固異常症では精神に関する下位尺度の影響を受けた結果と推定された。

2) 下位尺度と患者属性のクロス集計結果

i) 身体機能(PF)・日常役割機能(身体)(RP)・体の痛み(BP)

解析の概要

アンケート総数 724 中有効総数 715 を対象とし、SPSS-21.0 を用いて解析した (表 2)。今回の SF-36 調査から得られた PF、RP、BP は Shapiro-Wilk 検定で有意確率が、すべて $p < 0.001$ であり正規分布をしていない (表 3)。国民標準値に基づく PF、RP、BP (PF-N、RP-N、BP-N) が提供されているが、PF、RP、BP が正規分布を取ることを前提に標準化しているため、PF-N、RP-N、BP-N による絶対値として解析せず、PF、RP、BP による相対的な数値の変化として解析する。評価解析について、ノンパラメトリック検定を行った。具体的には 2 標本検定には Mann-Whitney 検定、3 標本以上の検定には Kruskal-Wallis 検定を用いた。なお 3 標本以上の検定では、3 標本間それぞれに対して有意差検定を行っている訳ではないため、個々に有意差があるとは言えず、全標本間に有意差があるという意味である。結果を比較する際には、PF、RP、BP 値の中央値を参考にした。全体として中央値・平均値とも BP が最低値を示し、血友病患者において BP の影響が強い印象である (表 2)。しかし参考値とした国民標準値で補正した場合、PF-N、RP-N、BP-N 値に関して差が減少・逆転している。この傾向は各アンケート調査項目に対する解析でも見られるため、過度な解釈にならないように注意が必要と考えた。結果一覧を表 4-36 に示し、PF、RP、BP 値の中央値と p 値の他、PF、RP、BP の平均値、PF-N、RP-N、BP-N の中央値、平均値を参考として表記した。

解析の各論

問 13：年齢は高齢化するほど PF、RP、BP は有意に低下していた (表 4)。身長、体重に関して、低身長・低体重ほど PF、RP、BP は有意に低下していた。これは小柄な人ほど PF、RP、BP が低いという事で、成長期に低活動であったことが推測され、小児期の止血治療の状況 (年齢) が影響している可能性がある (表 5、6)。BMI に関しては PF、RP、BP に有意な変化はなかった。身長と体重に強い相関関係があるため、多くが“普通”に分布した結果によると推測する。低体重の中で、あるいは (やや) 肥満群のなかで、どのような因子が影響するのかをさらに調査する必要がある (表 7)。

問 14：疾患別では血友病 A が最も PF、RP、BP が低く、血友病以外の凝固異常症では PF、RP、BP は有意に高値であった (表 8)。

問 15：重症度別では、重症であるほど PF、RP、BP は有意に低下していた (表 9)。

問 16：血縁の中に病気に対する理解者がいることは、PF、RP、BP を有意に向上させていた (表 10)。非血縁者の中に病気に対する理解者がいても PF、RP、BP は向上しなかった (表 11)。

問 17：患者会に参加していない方が PF、RP、BP は有意に高値を示した。患者会に参加については、患者会を知らない、参加する必要がある、したくない、などいろいろな要素が含まれており、年齢、重症度別、そしてウイルス感染の有無などについてさらに解析する必要があると考えられた (表 12)。

問 18：近 1 ヶ月間の出血はあった方が PF、RP、BP とも有意に低値で、特に BP の低下が大きい印象である (表 13)。近 1 ヶ月間の総出血回数でも、出血回数が多いほど PF、RP、BP とも有意に低値で、特に BP の低下が大きい印象である (表 14)。

問 19：近 1 ヶ月間の関節内出血はあった方が、出血回数が多いほど有意に PF、RP、BP とも一律低下

している印象である（表 15）。近 1 ヶ月間の総関節内出血回数でも、出血回数が多いほど PF、RP、BP とも有意に低値で、特に PF の低下が大きい印象である（表 16）。

問 20：近 6 ヶ月間に標的関節がある場合、PF、RP、BP とも有意に低値で、特に RP の低下が大きい印象である（表 17）。

問 21：不自由を感じる関節の有無に関しては、不自由を感じる関節がある場合 PF、RP、BP とも有意に低値であった（表 18）。不自由を感じる関節の部位別では、肩、肘、股、膝そして足関節いずれにおいても不自由を感じる場合、PF、RP、BP とも有意に低値であった。そのなかで、BP はどの関節が不自由な場合でも中央値は同様な低値であったが、PF、RP は股関節に不自由を感じる場合に、他の関節に不自由を感じる場合より中央値が低値であった。これは股関節に障害を持つ患者の多くが他の関節にも障害を持っている可能性があると考えられた（表 19・23）。

問 22：関節手術の既往については、手術を受けた方の方が PF、RP、BP とも有意に低値であった。手術を受けた方について、詳細な分析をする必要があると考える（表 24）。

問 23：頭蓋内出血の既往がある方は、PF、RP が有意に低下していたが BP については差がなかった。その一方でその後遺症があっても、RP のみが有意に低下しているだけで、PF については有意差がなかった。このことから頭蓋内出血が与える影響は、入浴や着替えなどの基本的な日常生活動作に悪影響を与えるほどではなく、仕事やその他の応用的活動に対して悪影響を与えるものと考えられた（表 25、26）。

問 24：近 1 ヶ月間に凝固因子を輸注した方の方が、PF、RP、BP とも有意に低値であった。その回数については、回数が多い方は BP が有意に低下しているが、PF や RP は有意に低下していなかった。しかし月に 20 回以上輸注していた群の PF、RP、BP は急激に低下している印象があった。輸注回数に影響を与える因子と考えられる、重症度、自己注射の有無、定期補充療法の有無などについて考慮した解析が必要である（表 27、28）。

問 25：インヒビターは PF について有意な差がみられ、現在インヒビターがある患者さんの PF、RP は特に低値を示していた。しかし RP、BP には有意な差を認めなかった。これはインヒビターの既往があり現在インヒビターのない方とインヒビターがない方の間に差がほとんどないためかもし、現在のインヒビターの有無で解析をする必要がある（表 29）。

問 26：自己注射をしている方の方が PF、RP、BP とも有意に低値であった。これは自己注射をする必要がないほど身体・関節機能が良好であるという可能性（軽症例）があり、年齢、重症度などを加味した解析が必要である（表 30）。

問 27：定期補充療法についても、定期補充療法をしている方の方が PF、RP、BP とも有意に低値であった。これは定期補充療法をする必要がないほど身体・関節機能が良好であるという可能性（軽症例）があり、年齢、重症度などを加味した解析が必要である（表 31）。

問 28：専門病院への通院については、PF について有意に専門病院に通院している方が低くなっていた（表 32）。社会生活の障害や身体の痛みでは、近医への通院で対応しているが、日常生活が制限されるほど障害されるほど障害が進行すると、たとえ遠距離通院であっても、専門病院での対応が必要になるためかもしれない。しかし今回のアンケート回収地域は大都市圏の回答率が高く、地域性について考慮する必要もある。

問 29：現在の職業については有意な差が認められたが、学生で最も PF、RP、BP とも高値で、定年で

PF、RP、BP とも低値であった。これは年齢の影響が強く出ている可能性が高く、就労中、失業中の方においてどのような因子が、PF、RP、BP に影響するかを詳細に解析し、仕事に対する影響を評価する必要がある（表 33）。

問 30、31、32：HIV、HCV 感染症に関しては、感染している方の PF、RP、BP はいずれも有意に低値を示しているが、30 歳（葉害の可能性のある年齢）以上に絞って解析をし直す必要がある（表 34、35）。肝臓の状態について、PF についてのみ有意な差が認められたが、これも 30 歳（葉害の可能性のある年齢）以上に絞って解析をし直す必要がある（表 36）。

結語

今回の解析で、身体機能（PF）、日常役割機能（RP）、体の痛み（BP）に対して、多くの要素が有意に影響を与えていることが判明した。特に年齢、重症度、血縁の病気に対する理解者の存在、（関節内）出血の有無と回数などが強い影響を与えていると考えられた。それらに影響される体格、輸注状況（回数、自己注射、定期補充療法）、職業、ウイルス感染、そして肝臓の状態については、さらなる詳細な解析を行ったうえで、影響する因子について考察する必要がある。またその他の凝固異常症例を除き、血友病患者からのアンケートのみで解析を行う事で、上記の各因子の影響のよりの確な評価が期待できることが予想され、あわせてこのような解析も今後の検討課題である。

表 2. PF(-N)、RP(-N)、BP(-N)の記述統計

	有効度数	中央値	平均値	標準偏差
PF	715	72.37	70.38	27.47
RP	715	75.00	72.01	28.45
BP	715	52.00	55.28	24.22
RF-N	715	44.57	37.80	19.34
RP-N	715	42.60	40.97	15.52
BP-N	715	40.18	41.63	10.72

表 3. PF(-N)、RP(-N)、BP(-N)の正規性の検定

	Kolmogorov-Smirnov の 正規性の検定			Shapiro-Wilk		
	統計量	自由度	有意確率	統計量	自由度	有意確率
PF	.163	715	p<0.001	.889	715	p<0.001
RP	.163	715	p<0.001	.868	715	p<0.001
BP	.105	715	p<0.001	.960	715	p<0.001
RF-N	.163	715	p<0.001	.889	715	p<0.001
RP-N	.163	715	p<0.001	.868	715	p<0.001
BP-N	.105	715	p<0.001	.960	715	p<0.001

「正規分布である」というためには有意確率が $p \geq 0.05$ となる必要がある。

表 4. 年齢

	n	PF		RP		BP		PF-N		RP-N		BP-N	
		平均値	中央値	平均値	中央値	平均値	中央値	平均値	中央値	平均値	中央値	平均値	中央値
I	107	91.2	95.0	86.4	100.0	67.0	72.0	52.4	55.1	48.8	56.2	46.8	49.0
II	116	85.6	90.0	80.3	93.8	60.0	61.0	48.5	51.6	45.5	52.8	43.7 ^a	44.2
III	179	72.6	75.0	72.1	75.0	51.3	51.0	39.1	41.0	41.0	42.6	39.9 ^b	39.7
IV	145	60.2	65.0	69.7	75.0	51.6	51.0	30.7	34.0	39.7	42.6	40.0	39.7
V	99	52.4	50.0	61.1 ^c	62.5	50.1 ^c	51.0	25.1	23.4	35.0	35.8	39.6 ^d	39.7
VI	60	54.5	52.5	56.3 ^e	50.0	55.7 ^e	55.7	26.6	25.2	32.4	29.0	41.8	40.2
p 値		p<0.001		p<0.001		p<0.001		p<0.001		p<0.001		p<0.001	

a : n=117、b : n=180、c : n=100、d : n=102、e : n=59

I : 16-24 歳、II : 25-34 歳、III : 35-44 歳、IV : 45-54 歳、V : 55-64 歳、VI : 65 歳以上

表 5. 身長

	n	PF		RP		BP		PF-N		RP-N		BP-N	
		平均値	中央値	平均値	中央値	平均値	中央値	平均値	中央値	平均値	中央値	平均値	中央値
I	64	59.5	62.5	59.6	56.3	54.7	52.0	30.1	32.2	34.2	32.4	41.4	41.4
II	307	66.0	70.0	69.3	75.0	53.3 ^a	51.0	34.7	37.5	39.5	42.6	40.7 ^a	39.7
III	286	77.2	85.0	77.6	87.5	57.2 ^b	61.0	42.6	48.1	44.0	49.4	42.5 ^b	44.2
IV	43	78.3	85.0	79.5	87.5	61.4 ^c	62.0	43.3	48.1	45.1	49.4	44.3 ^c	44.6
p 値		p<0.001		p<0.001		0.051		p<0.001		p<0.001		0.051	

a : n=309、b : n=288、c : n=44

I : 140.0~159.9cm、II : 160.0~169.9cm、III : 170.0~179.9cm、IV : 180.0cm 以上

表 6. 体重

	n	PF		RP		BP		PF-N		RP-N		BP-N	
		平均値	中央値	平均値	中央値	平均値	中央値	平均値	中央値	平均値	中央値	平均値	中央値
I	51	59.2	60.0	62.4	56.3	51.5 ^a	51.5	29.9	30.5	35.7	32.4	40.0 ^b	40.0
II	237	68.0	75.0	69.3 ^b	75.0	52.8	51.0	36.1	41.0	39.5 ^b	42.6	40.5	39.7
III	244	73.2	82.5	75.2	81.3	58.2 ^c	52.0	39.8	46.3	42.7	46.0	42.9 ^c	39.7
IV	167	74.5	85.0	75.9 ^d	87.5	56.7 ^e	61.0	40.7	48.1	43.1 ^d	49.4	42.3 ^e	44.2
p 値		0.003		0.001		0.025		0.003		0.001		0.025	

a : n=52、b : n=238、c : n=246、d : n=166、e : n=169

I : 50.0kg 未満、II : 50.0~60.0kg 未満、III : 60.0~70.0kg 未満、IV : 70.0kg 以上