

# あなたの健康について

このアンケートはあなたがご自分の健康をどのように考えているかをおうかがいするものです。あなたが毎日をどのように感じ、日常の活動をどのくらい自由にできるかを知るうえで参考になります。お手数をおかけしますが、何卒ご協力のほど宜しくお願い申し上げます。

以下のそれぞれの質問について、一番よくあてはまるものに印 (☑) をつけてください。

問1 あなたの健康状態は？ (一番よくあてはまるものに☑印をつけて下さい)

最高に良い	とても良い	良い	あまり 良くない	良くない
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

問2 1年前と比べて、現在の健康状態はいかがですか。  
(一番よくあてはまるものに☑印をつけて下さい)

1年前より、 はるかに良い	1年前よりは、 やや良い	1年前と、 ほぼ同じ	1年前ほど、 良くない	1年前より、 はるかに悪い
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

問3 以下の質問は、日常よく行われている活動です。あなたは健康上の理由で、こうした活動をすることがむずかしいと感じますか。むずかしいとすればどのくらいですか。  
 (ア～コまでのそれぞれの質問について、一番よくあてはまるものに☑印をつけて下さい)

とても むずかしい	少し むずかしい	ぜんぜん むずかしく ない
▼	▼	▼

- ア) 激しい活動、例えば、一生けんめい走る、  
重い物を持ち上げる、激しいスポーツをするなど .....  1 .....  2 .....  3
- イ) 適度の活動、例えば、家や庭のそうじをする、  
1～2時間散歩するなど .....  1 .....  2 .....  3
- ウ) 少し重い物を持ち上げたり、運んだりする  
(例えば買い物袋など) .....  1 .....  2 .....  3
- エ) 階段を数階上までのぼる .....  1 .....  2 .....  3
- オ) 階段を1階上までのぼる .....  1 .....  2 .....  3
- カ) 体を前に曲げる、ひざまずく、かがむ .....  1 .....  2 .....  3
- キ) 1キロメートル以上歩く .....  1 .....  2 .....  3
- ク) 数百メートルくらい歩く .....  1 .....  2 .....  3
- ケ) 百メートルくらい歩く .....  1 .....  2 .....  3
- コ) 自分でお風呂に入ったり、着がえたりする .....  1 .....  2 .....  3

SF-36v2™ Health Survey © 1992, 2000, 2003 QualityMetric Incorporated, Medical Outcomes Trust and Shunichi Fukuhara. All rights reserved.  
 SF-36® is a registered trademark of Medical Outcomes Trust.  
 (SF-36v2 Standard, Japanese)

問4 過去1カ月間に、仕事やふだんの活動（家事など）をするにあたって、身体的な理由で次のような問題がありましたか。（ア～エまでのそれぞれの質問について、一番よくあてはまるものに☑印をつけて下さい）

いつも	ほとんど いつも	ときどき	まれに	ぜんぜん ない
▼	▼	▼	▼	▼

- ア) 仕事やふだんの活動をする  
時間をへらした.....  1 .....  2 .....  3 .....  4 .....  5
- イ) 仕事やふだんの活動が  
思ったほど、できなかつた .....  1 .....  2 .....  3 .....  4 .....  5
- ウ) 仕事やふだんの活動の内容に  
よっては、できないものが  
あつた .....  1 .....  2 .....  3 .....  4 .....  5
- エ) 仕事やふだんの活動をする  
ことがむずかしかつた  
(例えばいつもより努力を  
必要としたなど) .....  1 .....  2 .....  3 .....  4 .....  5

問5 過去1カ月間に、仕事やふだんの活動（家事など）をするにあたって、心理的な理由で（例えば、気分がおちこんだり不安を感じたりしたために）、次のような問題がありましたか。（ア～ウまでのそれぞれの質問について、一番よくあてはまるものに☑印をつけて下さい）

いつも	ほとんど いつも	ときどき	まれに	ぜんぜん ない
▼	▼	▼	▼	▼

- ア) 仕事やふだんの活動を  
する時間をへらした.....  1 .....  2 .....  3 .....  4 .....  5
- イ) 仕事やふだんの活動が  
思ったほど、できなかつた .....  1 .....  2 .....  3 .....  4 .....  5
- ウ) 仕事やふだんの活動が  
いつもほど、集中して  
できなかつた .....  1 .....  2 .....  3 .....  4 .....  5

SF-36v2™ Health Survey © 1992, 2000, 2003 QualityMetric Incorporated, Medical Outcomes Trust and Shunichi Fukuhara. All rights reserved.  
SF-36® is a registered trademark of Medical Outcomes Trust.  
(SF-36v2 Standard, Japanese)

問6 過去1カ月間に、家族、友人、近所の人、その他の仲間とのふだんにつきあいが、  
 身体的あるいは心理的な理由で、どのくらい妨げられましたか。  
 (一番よくあてはまるものに☑印をつけて下さい)

ぜんぜん、 さまた 妨げられ なかった	わずかに、 さまた 妨げられた	少し、 さまた 妨げられた	かなり、 さまた 妨げられた	非常に、 さまた 妨げられた
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

問7 過去1カ月間に、体の痛みをどのくらい感じましたか。  
 (一番よくあてはまるものに☑印をつけて下さい)

ぜんぜん なかった	かすかな 痛み	軽い 痛み	中くらいの 痛み	強い 痛み	非常に 激しい痛み
▼	▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

問8 過去1カ月間に、いつもの仕事(家事も含みます)が痛みのために、どのくら  
 い妨げられましたか。(一番よくあてはまるものに☑印をつけて下さい)

ぜんぜん、 さまた 妨げられな かった	わずかに、 さまた 妨げられた	少し、 さまた 妨げられた	かなり、 さまた 妨げられた	非常に、 さまた 妨げられた
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

問9 次にあげるのは、過去1ヵ月間に、あなたがどのように感じたかについての質問です。  
 (ア～ケまでのそれぞれの質問について、一番よくあてはまるものに☑印をつけて下さい)

いつも	ほとんど いつも	ときどき	まれに	ぜんぜん ない
-----	-------------	------	-----	------------

- |                                       |                            |                            |                            |                            |                            |
|---------------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                                       | ▼                          | ▼                          | ▼                          | ▼                          | ▼                          |
| ア) 元気いっぱいでしたか.....                    | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| イ) かなり神経質でしたか.....                    | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| ウ) どうにもならないくらい、<br>気分がおちこんでいましたか..... | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| エ) おちついていて、<br>おだやかな気分でしたか.....       | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| オ) 活力(エネルギー)に<br>あふれていましたか.....       | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| カ) おちこんで、ゆううつな<br>気分でしたか.....         | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| キ) 疲れはてていましたか.....                    | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| ク) 楽しい気分でしたか.....                     | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| ケ) 疲れを感じましたか.....                     | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |

問10 過去1ヵ月間に、友人や親せきを訪ねるなど、人とのつきあいが、身体的あるいは心理的な理由で、時間的にどのくらい妨げられましたか。  
 (一番よくあてはまるものに☑印をつけて下さい)

いつも	ほとんど いつも	ときどき	まれに	ぜんぜん ない
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

SF-36v2™ Health Survey © 1992, 2000, 2003 QualityMetric Incorporated, Medical Outcomes Trust and Shunichi Fukuhara. All rights reserved.  
 SF-36® is a registered trademark of Medical Outcomes Trust.  
 (SF-36v2 Standard, Japanese)

問 11 次にあげた各項目はどのくらいあなたにあてはまりますか。(ア～エまでのそれぞれの質問について、一番よくあてはまるものに☑印をつけて下さい)

まったく そのとおり	ほぼ あてはまる	何とも 言えない	ほとんど あてはまら ない	ぜんぜん あてはまら ない
▼	▼	▼	▼	▼

- ア) 私は他の人に比べて病気に  
なりやすいと思う .....  1 .....  2 .....  3 .....  4 .....  5
- イ) 私は、人並みに健康である .....  1 .....  2 .....  3 .....  4 .....  5
- ウ) 私の健康は、悪くなるような  
気がする .....  1 .....  2 .....  3 .....  4 .....  5
- エ) 私の健康状態は非常に良い .....  1 .....  2 .....  3 .....  4 .....  5

これでこのアンケートはおわりです。  
ご協力ありがとうございました。

回答は該当する口にチェック、あるいは（ ）欄に御記入下さい。

問 12 あなたのお住まいは？

都道府県名（ ）

問 13 あなたの年齢、身長、体重は？

（ ）歳 （ ）cm （ ）kg

問 14 あなたの病気の種類は？

- ①血友病A      ②血友病B  
③血友病以外の先天性の凝固異常症（ ）      ④わからない

問 15 あなたの重症度（凝固因子活性）は下記のどれですか？

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

問 16 病気を理解して支援してくれる人の有無についてお聞きします。

a) 親戚・家族にいる

①はい    ②いいえ

b) 親戚・家族以外にいる

①はい    ②いいえ

問 17 血友病患者会などの患者組織に入っていますか？

①はい    ②いいえ

問 18 最近1ヶ月間の出血の有無（回数）は？

①なし    ②あり（ ）回

問 19 その1ヶ月間の関節内出血の有無（回数）は？

①なし    ②あり（ ）回

問 20 最近の6ヶ月間でとくに出血しやすい関節はありますか？

①なし    ②あり

問 21 最近、日常生活で不自由に感じる関節はありますか？

- ①なし  
②あり（複数回答可）（足首    膝    肘    肩    股    その他（ ））  
③わからない

問 22 関節の手術を受けたことがありますか？

①はい    ②いいえ

問 23 頭蓋内出血を起こしたことがありますか？

①はい    ②いいえ

#①はい の方は日常生活に影響する後遺症はありますか？

①はい    ②いいえ

問 24 最近1ヶ月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ヶ月間

問 25 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

問 26 現在、在宅自己注射（家庭療法）をしていますか？

①□している ②□練習中 ③□していない

問 27 現在、出血の予防のために定期的に製剤を週に1回以上注射（定期補充療法）をしていますか？

①□している ②□していない

問 28 現在、血友病など凝固異常症に関して通院している医療施設を選んでください。

①□一般の医療施設 ②□血友病に詳しい医師のいる医療施設  
③□①、②の両方に行っている ④□分からない

問 29 現在、あなたの立場はどれですか？

①□学生 ②□就労中 ③□失業あるいは休職中 ④□定年退職 ⑤□その他

問 30 血液製剤などによるHIVウイルスの感染がありますか？

①□なし ②□あり ③□わからない

問 31 血液製剤などによるC型肝炎ウイルスの感染がありますか？

①□なし ②□あり ③□わからない

#②ありの方の現在の病期は？

①□自然治癒 ②□インターフェロンで治癒 ③□慢性肝炎 ④□肝硬変 ⑤□肝癌  
⑥□わからない

問 32 血友病などの血液凝固異常症以外で日常の活動を不自由にしてる病気がありますか？

（複数回答可）

①□なし ②□糖尿病 ③□心疾患 ④□腎疾患 ⑤□脳卒中 ⑥□肝癌以外のがん  
⑦□その他（ ）

これでアンケートはおわりです。ご協力ありがとうございました。



\*\*\*\*\*

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 QOL 調査報告書

発行日 平成 26 年 3 月

発行 血液凝固異常症 QOL 調査委員会 事務局

（聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院小児科内）

〒241-0811 横浜市旭区矢指町 1197-1

電話 045-366-1111 内線 3209

FAX 045-366-1190

編集 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院小児科 瀧 正志

編集協力 血液凝固異常症 QOL 調査委員（五十音順）

大平勝美、小野織江、小島賢一、白幡 聡、竹谷英之、立浪 忍、長江千愛、仁科 豊、  
牧野健一郎、松本剛史、村上由則、吉川喜美枝、和田育子

\*\*\*\*\*

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 豊氏をご逝去されました。謹んでご冥福をお祈り申し上げます。

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）

分担研究報告書

研究課題：薬害H I V感染被害者・家族等の現状からみた、  
血友病に係わる今後の課題及び課題克服への支援研究

研究分担者：柿沼 章子（社会福祉法人はばたき福祉事業団）

研究要旨

本研究では、当事者参加型実証研究として、薬害H I V被害者・家族に対し、血友病とともに生きる生活の質の向上、心理社会的な問題の解決、薬害被害の歴史を伝える等の観点から、機縁法・自記式質問紙による支援ニーズ調査（30名）を実施、重回帰モデルを含めた分析を行い、支援ニーズの抽出を行った。困難事例を中心にケースアプローチ（5件）による準備性評価と予防行動採用ステージ分類を行い、支援目標を設定した。支援ニーズとして、1) 保因者の健康支援 2) 世代継承に関する相談支援 3) 意思決定の共有（shared decision making）ならびに準備性支援が抽出され、薬害 HIV 感染被害の影響は 1) ～3) にかかわる支援プロセスの阻害要因であることが示唆された。

A. 研究目的

薬害H I V感染被害者・家族等の現状と困難経験については、血友病・H I Vと関連した病気の受け止めやその後の意思決定・将来計画について顕著な困難を継続していることが明確化しつつあり、準備性支援の欠如が課題となっている。血友病家系の女性に対する支援は、慢性疾患・遺伝子疾患特有の家族問題等に対応できる遺伝相談体制、自己決定に関する情報共有に課題があり、世界的にもアウトリーチの重要課題である（MARK W. SKINNER, Haemophilia, 2012）。

そこで、本研究は、血友病家系女性、特に血友病保因者の心理社会的影響や、保因者自身の健康状態についての十分な調査が我が国では十分に行われていない現状を踏まえ、まず、保因者女性に対してパイ

ロットスタディとしてインタビュー調査を実施する。一連の健康史を把握したうえで、課題を抽出し、遺伝相談に関わる支援プロセスについて分析と検討を行う。

つぎに、本研究では、保因者における準備性の課題を焦点化し、分析と検討を行う。準備性とは、保因者が血友病・遺伝に関する個別の課題に対し、意思決定する前段階（無関心期・関心期・準備期）のことである。

さらに本研究では、保因者の支援特性を多角的に明らかにし、今後の課題克服・支援に必要な情報共有・相談体制の構築のために必要となる科学的・論理的・実践的な枠組みを提供したい。

B. 研究方法

1) 分析計画の策定

遺伝・血友病はケースセンシティブなテーマであり、調査目的、意義、調査内容の説明に慎重な配慮を要する。また分析にあたり、対象者の準備性段階に応じて情報提供や支援のあり方、社会関係性の違い、自らの保因情報の獲得・共有・開示状況、ならびに生活構造が異なるという仮説を立て、分析を実施した。

2) 聞き取り調査・自記式質問紙調査  
機縁法により質問紙調査 (n=30) を行い、個人情報に配慮し、非連結により分析を行った。

質問項目は、遺伝および血友病の保因に関わる生活史、および検査・告知に関わる出来事、情報の共有・開示範囲、開示意图等について尋ね、現在詳細について分析が進行中である。

### 3) 分析

質問紙調査については、単純集計を行い、基本属性に基づく一元配置分散分析を行った。その後の統計的推論では、準備性要因の探索のため、支援期待量を推定したのち、重回帰モデルを用いた要因探索を行った。

準備性支援においては、ケース対応を基本にし、準備性評価を行い、支援目標の設定を行った。準備性評価については、予防行動採用理論 (Precaution Adoption Process Model : PAPM (Glanz, et al., 2008)) を用いた。ステージ 1～ステージ 7 (問題の無認識～意思決定の維持が) が定義されており、準備性段階にはステージ 1～4 が対応している。

その後、複数の研究者、遺伝カウンセラー、医療従事者、当事者によって、対象者

の支援特性について支援計画の検討を行った。

#### (倫理面への配慮)

本研究は、「疫学研究に関する倫理指針」等を遵守する形で、社会福祉法人はばたき福祉事業団倫理審査委員会に諮り、平成 21 年 4 月 12 日承認を得た上で、研究を実施した (承認番号 1)。

また質問紙調査については、「生物医学的研究に関する倫理指針」等を遵守する形で、お茶の水女子大学生物医学的研究の倫理特別委員会に諮り、平成 24 年 12 月 13 日承認を得た上で、研究を実施した。(通知番号第 24-20 号)

## C. 研究結果

### 1) 保因者の健康状況

#### 1-1) 血友病保因者女性の出血症状

本調査において、月経過多を経験したのは 30% (n=9)、53% (n=16) はあざ(内出血)が出来やすい、20% (n=6) は鼻血が止まりにくいと回答。また、産後出血が続くと答えたのは 10% (n=3) だった。月経過多を経験した血友病家系女性のうち、日常生活に支障があると答えたのは 57% (n=17) だった。

#### 1-2) 婦人科合併症

婦人科系合併症があったと回答したものは、60% (n=18) で、出血性卵巣のう腫 10% (n=3)、子宮内膜症 33% (n=10)、月経困難症 26% (n=9)、流産は 10% (n=3) であった。

### 2) 予防行動にかかわる準備性の状況

関心期および無関心期ステージを予測する要因として、血友病の知識の有無につい

て尋ねた。特に、保因者症状についての知識は「全く知らない」「ほとんど知らない」と答えたものが63% (n=19) いた。また、血友病保因者症状について相談した経験のある者は33% (n=10) であった。自由記述には「一般的な症状だと思っていた」「保因者として相談したのではなかった」「原因がはっきりしない」「患者ではないから大丈夫だと言われた」などの記載があった。

統計的モデルでの検討を行った結果、支援期待量を予測する要因は、年齢調整の元では支援経験量が有意であった。媒介要因として、出産経験、知識量が有意であった。

### 3) 困難事例研究

ケースアプローチ (5 件) による準備性評価と予防行動採用ステージ分類を行った。支援分類は予防行動採用理論 PAPM (Glanz, et al., 2008) を用い、専門家協働による合議に基づき実施した。困難事例 (5 件) の内訳は、相談者 5 名 (母 4 名、祖母 1 名)、相談に基づく支援対象者 5 名 (娘 4 名、孫娘 1 名) であり、準備性段階の内訳は、相談者について (ステージ 1 (問題の無認識) 2 名、ステージ 2 (問題の無対処) 0 名、ステージ 3 (行うことの意味決定) 2 名。うち、1 名は準備性支援が必要な支援対象者であった。つぎに、相談に基づく支援対象者についての準備性段階の推定の内訳は、ステージ 0 (当事者性の獲得) 2 名、ステージ 1 (問題の無認識) 1 名、ステージ 2 (問題の無対処) 1 名、ステージ 3 (行うことの意味決定) 0 名、ステージ 4 (行わない決定) 1 名であった。相談者、支援対象者ともステージ 5 (行う決定)、ステージ 6 (実行)、ステー

ジ 7 (維持) の者はいなかった。

## D. 考察

### 1) 保因者の健康状況

血友病家系の女性に一定頻度で出血症状が認められた。また月経過多を経験した者のうち、日常生活に支障があると 55% の女性が答えた。保因者の出血傾向は、海外の先行研究にも同様の報告がある (P.Eveline., et al., 2008)。血友病と関連して医療者・遺伝専門家相談を行った者は少なく、また対応側から保因者症状としての情報提供や支援も十分ではなかったこと、その背景としては当事者の予防行動採用に関する準備性が不十分であったこと、支援期待の低さが示唆された。

### 2) 予防行動採用行動にかかわる準備性支援

そこで、具体的な支援促進要因として、支援期待量に関わる要因を重回帰モデルにより探索したところ、支援経験量が主要な規定要因であった。また、媒介要因として、出産経験、知識量が有意であったことから、出産前の人生経験 (自らの保因情報の獲得、結婚、育児) を契機とした質の高い包括的な準備性支援が重要であることが示唆された。

### 3) 困難事例の検討

困難事例の検討では、困難事例のすべてにおいて 1) 相談者と支援対象者間の世代継承の関係性があること、2) すべての相談者が意思決定の準備性段階にあること、3) 支援対象者が相談者より前段階の準備性状況にいることから、準備性経験・予防行動採用の意思決定は世代間において学

習性のプロセスが存在し、家族間における世代継承に関する問題共有、健康問題に対する注意喚起が必要であることが示唆された。また、支援対象者の5名中2名が自らの保因情報を獲得前とみられ、当事者性を獲得する前段階として位置づけられたことから、本研究において新たに予防行動ステージ0の段階として定義した。

さらに詳細な検討では、薬害 HIV 被害による持続的な影響として、血友病保因者が、血友病保因の可能性を娘や孫娘に伝えないことの強固な意思決定や、薬害 HIV 被害者（血友病患者）の死亡による情報獲得機会の喪失、将来予測の不確実化、医療機関への忌避などがあり、保因者の健康について1) 予防行動学習プロセス2) 意思決定の共有（shared decision making）において、薬害 HIV 被害は、保因者に対しても世代継承を含めた大きな負の影響があることが示唆され、今後さらなる研究・支援が必要であると考えられた。

#### 4) まとめ

患者参加型アクションリサーチ法を用いて、疾病のもつ社会的課題の特殊性に十分配慮しながら、血友病保因者の健康状況、世代継承の課題、予防行動採用プロセス、意思決定の共有（shared decision making）ならびに支援準備性に関する分析を行った。

保因者の健康について、6割近くの者が日常生活に影響のある出血があると回答、また1割の者は流産経験があると回答するなど、こうした具体的な保因に関連した症状、人生上の経験があるにもかかわらず、情報支援の少なさ、当事者の気づきの少な

さ、支援期待の低さが保因者の予防行動の阻害要因や意思決定の問題の背景であることが示唆された。相談者（主に母親の立場）だけでなく、支援対象者（主に娘の立場）自らが自発的に相談し、円滑に意思決定ができるよう、準備性に配慮した支援環境を整える必要があると考えられた。また保因者の世代継承の課題が複数示唆され、HIV 薬害被害はその負の影響を強化したことが示唆された。

現時点では、支援対象者に対する効果的なアウトリーチや、相談機会の拡大、対照群の設定などの今後の研究上の改善点はあるため、今後さらなる研究・支援・支援資源の開発が必要である。

#### E. 結論

具体的な相談行動、保因者検査、挙児に関する意思決定などへ影響する重要な準備性段階での課題が複数明確化し、これらは同時に世代継承に関わる学習性の課題克服プロセスであることが示唆された。特に HIV 薬害被害の経年的な影響によって社会的に弱い立場におかれた薬害被害者家族血友病家系女性、とりわけ保因者の予防行動採用プロセスや意思決定の共有（Shared decision making）に対し、心理社会的な阻害要因が顕在化し、強化された点は本研究での重要な知見である。

保因者への具体的な健康に関する準備性に応じた段階的な注意喚起、世代間の課題に対応した保因者に対する包括的なケアシステムおよび準備性に配慮した支援環境の整備、予防行動に関する意思決定の支援、特に事前相談などの心理社会的支援の重要性が示唆された。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

1) 柿沼章子、久地井寿哉、岩野友里、藤谷順子、大平勝美、HIV/HCV 重複感染患者の支援特性 (第 1 報) ICF (国際生活機能分類) に基づく生活機能尺度 の開発第 27 回日本エイズ学会学術集会・総会、2013.11

2) 久地井寿哉、柿沼章子、岩野友里、藤谷順子、大平勝美 HIV/HCV 重複感染患者の支援特性 (第 2 報) 生活機能の社会的経済的格差の分析、第 27 回日本エイズ学会学術集会・総会、2013.11

3) 岩野友里、久地井寿哉、柿沼章子、大平勝美、HIV/HCV 重複感染患者の支援特性 (第 3 報) 自己観察記録に基づく期間健康特性の分析 第 27 回日本エイズ学会学術集会・総会、2013.11

4) 柿沼章子、久地井寿哉、小俣智子、西牧謙吾、大平勝美、小児がん患者等の多職種協働による病気を持つ子どもの自立を実現するための動的支援システム分析、第 60 回日本学校保健学会、2013.11

5) 久地井 寿哉、柿沼章子、岩野友里、大平勝美、「エイズ患者/HIV 感染者」に対する長期療養時代の施設受け入れ可能性～北海道介護・福祉施設調査、第 72 回日本公衆衛生学会、2013.10

6) Toshiya Kuchii, Akiko Kakinuma, Tomosato Iwano, Katsumi Ohira, A nationwide survey of SRH and

Socio-economic positioning for

HIV/AIDS patients in Japan. ;The International Conference on Social Stratification and Health

2013:Interdisciplinary Research and Action for Equity, 2013.8.

7) 柿沼章子、久地井寿哉、井上佳世、大平勝美、血友病保因者の遺伝に関する支援ニーズの検討 (第一報) 一葉害 HIV 感染被害者・家族を事例としたパイロット調査について一、第 54 回日本社会医学会総会、2013.7

8) 久地井寿哉、柿沼章子、井上佳世、大平勝美、血友病保因者の遺伝に関する支援ニーズの検討 (第二報) 一葉害 HIV 感染被害者・家族を事例とした支援モデルの検討一、第 54 回日本社会医学会総会、2013.7

9) 井上佳世、柿沼章子、久地井寿哉、大平勝美、血友病家系女性の心理社会的課題と健康状況の調査研究報告 血友病保因者の遺伝に関する支援ニーズ検討(第三報) , , 第 54 回日本社会医学会総会、2013.7

10) 柿沼章子、久地井寿哉、小俣智子、西牧謙吾、大平勝美、小児がん患者等の多職種協働による病気を持つ子どもの自立を実現するための教育支援システム分析、第 22 回日本健康教育学会学術大会、2013.6

11) 久地井寿哉、柿沼章子、岩野友里、石射いずみ、大平勝美、日本の自発的無償献血 (VNRBD) に関する健康教育上の課題、第 22 回日本健康教育学会学術大会、2013.6

12) 柿沼章子、久地井寿哉、井上佳世、大平勝美、血友病保因者の遺伝に関する支援課題の検討 (第一報) 葉害 HIV 感染被

害者・家族を事例としたパイロットスタ  
ディ、第 39 回日本保健医療社会学会、2013.5  
13) 久地井寿哉、柿沼章子、井上佳世、  
大平勝美、血友病保因者の遺伝に関する支  
援課題の検討（第二報）一葉害 HIV 感  
染被害者・家族における支援特性・支援環  
境構築の検討一、第 39 回日本保健医療社  
会学会、2013.5

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

謝辞

本研究は以下の協力研究者の尽力により  
なされたことに深く御礼申し上げます。

井上 佳世（お茶の水女子大学大学院人間  
文化創成科学研究科）、久地井 寿哉（社会  
福祉法人はばたき福祉事業団）、関 由起子  
（埼玉大学教育学部学校保健講座）

## AAV ベクターの生物学的多様性評価と高効率ベクターの開発

研究分担者 村松慎一

自治医科大学 内科学講座 神経内科学部門

### 研究要旨

血友病に対する遺伝子治療の臨床応用を目標として、アデノ随伴ウイルス 8 型(AAV8)由来のベクターの第一種使用における生物学的多様性評価を行った。AAV2 ベクターを使用したパーキンソン病の臨床研究と同様、生物学的多様性に影響するおそれはないと判断される。また、治療用遺伝子の発現高率を高めるため外被蛋白の一部のチロシンをフェニルアラニンに置換する改変型 AAV ベクターを作製した。

#### A. 研究目的

1. 血友病に対する遺伝子治療の臨床応用を目標として、アデノ随伴ウイルス 8 型 (AAV8) 由来のベクターの生物学的多様性評価を行う。
2. 治療用遺伝子の発現高率を高めるため、改変型 AAV ベクターを開発する。

#### B. 研究方法

1. 2007 年に自治医科大学で実施した芳香族アミノ酸脱炭酸酵素遺伝子を搭載した AAV2 ベクターを脳内に注入するパーキンソン病に対する遺伝子治療の臨床研究を参考とした。血友病 B に対する遺伝子治療として第 IX 因子を肝臓特異的プロモーターで発現する AAV8 ベクターの第 1 種使用における生物学的多様性への影響を評価した。
2. AAV9 を使用して、外被蛋白 VP の cDNA における 1,337 位と 2,192 位のチミジンをアデニンに置換することによりアミノ酸 446 位および 731 位のチロシンをフェニルアラニンに変換した。神経細胞特異的プロモーターにより緑色蛍光蛋白 GFP を発現するベクターを作製し、C57BL/6 マウスの血管内に投与した。4 週間後に組織を回収し GFP の発現を解析した。

#### (倫理面への配慮)

動物実験は施設内委員会の承認を得た。

#### C. 研究結果

1. AAV8 ベクターが感染する動植物等の種類は野生型 AAV8 と同等で、ほ乳動物に感染する。自然

界で植物及び微生物に感染するとの報告はない。環境中への拡散は極力抑えられており、拡散したとしても、その量は検出レベル以下であると推定される。増殖能を失っているため、野生型 AAV 及びそのヘルパーウイルスであるアデノウイルス等との三重感染がないかぎり、環境中で増殖することはない。ヒト体内の同一の細胞にベクターと野生型 AAV 及びそのヘルパーウイルスであるアデノウイルス等が感染する可能性は極めて低く、ベクターはやがて環境中から消滅すると考えられる。極めて微量のベクター由来の replication-competent AAV (以下 RCA) の環境中への放出も完全には否定できないが、AAV 粒子へパッケージングできる DNA のサイズに上限があるため、RCA は野生型 AAV8 と同じになるか、あるいは短い外来遺伝子を含んでいても野生型 AAV8 に極めて近い構造になると考えられる。RCA の感染性、増殖性、病原性及び核酸を水平伝達する性質は野生型 AAV8 と同等であり、ヒト及び他のほ乳動物、植物並びに微生物に新たな影響を与えることはないと考えられる。今回の臨床研究における第一種使用等の方法によるかぎり、生物多様性影響が生ずるおそれはないと判断した。

2. 外被蛋白の 2 か所のチロシンをフェニルアラニンに変換した変異型 AAV9 ベクターを投与したマウスの脳と脊髄では、広範な領域の神経細胞で



GFPの発現が認められた。

#### D. 考察

1. アデノ随伴ウイルス (AAV) はパルボウイルス科デPENDウイルス属に分類されている。これまでに霊長類で分離されたウイルスは、血清型およびゲノムの違いに基づき100以上の型に分けられており、今回の血友病に対する遺伝子治療では8型 (AAV8)を宿主として作製する。AAV8は自然界に広く分布しており、哺乳類に感染する。ヒトへの病原性は知られていない。米国ペンシルバニア大学で実施された血友病B に対してヒト凝固第IX 因子を搭載する組換えAAV2 ベクターを骨格筋内に投与する遺伝子治療の第I 相臨床試験では、尿中への遺伝子組換えウイルスの排出は注入後2 日目以降では検出されなかった。一方、ヒト凝固第IX 因子を搭載する遺伝子組換えAAV2ベクター を肝動脈に注入した臨床試験では、術後2 日目以降にも血清中にベクターゲノムが検出され、そのうち $2 \times 10^{12}$  vg/kg を投与した1 名では14 週まで陽性であった。また、 $4 \times 10^{11}$  vg/kg 投与群の1 名では、16 週まで精液中に検出され、別の1 名では20 週まで末梢血単核細胞中で検出されたと報告されている。そのため、臨床研究においては環境中への拡散に留意する必要があるが、今回の臨床研究における第一種使用等の方法によるかぎり、自然環境中でベクター由来のゲノムが生物多様性に影響を生ずるおそれはないと考えられる。

2. 現在、治療用遺伝子の発現レベルを上げるために二本鎖AAV self-complementary AAV (scAAV) ベクターが応用されることが多い。しかし、scAAVベクターは搭載可能なcDNAサイズが通常半分に制限されている。今回、使用した外被蛋白のチロシン→フェニルアラニン変異型AAVベクターは標的細胞内で外被蛋白の分解を抑制し導入遺伝子の核内移行を増加させることにより発現高率を上昇させる。そのため、比較的弱い特異的プロモーターが利用できる。

#### E. 結論

血友病の遺伝子治療においてAAV8ベクターは生物学的多様性に影響しないと考えられる。改変型AAVベクターにより細胞特異的プロモーターの応用が可能になる。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Yan Y, Miyamoto Y, Nitta A, Muramatsu S, Ozawa K, Yamada K and Nabeshima T: Intrastriatal gene delivery of GDNF persistently attenuates methamphetamine self-administration and relapse in mice. *Int JNP*, 16:1559-1567, 2013.
2. Lee N-C, Shieh Y-D, Chien Y-H, Tzen K-Y, Yu I-S, Chen P-W, Hu M-H, Hu M-k, Muramatsu S, Ichinose H and Hwu W-L: Regulation of the dopaminergic system in a murine model of aromatic L-aminoacid decarboxylase deficiency. *Neurobiol Dis*, 52:177-190, 2013.
3. Iwata N, Sekiguchi M, Hattori Y, Takahashi A, Asai M, Ji B, Higuchi M, Staufenbiel M, Muramatsu S and Saido TC: Global brain delivery of neprilysin gene by intravascular administration of AAV vector in mice. *Sci Rep*, 3:1472, 2013.
4. Iida A, Takino N, Miyauchi H, Shimazaki K and Muramatsu S: Systemic delivery of tyrosine-mutant AAV vectors results in robust transduction of neurons in adult mice. *Bio Med Res Int*, 2013;974819, 2013.
5. Yamashita T, Chai HL, Teramoto S, Tsuji S, Shimazaki K, Muramatsu S and Kwak S: Rescue of amyotrophic lateral sclerosis phenotype in a mouse model by intravenous AAV9-ADAR2 delivery to motor neurons. *EMBO Mol Med*, 5:1-10, 2013.
6. Hwu WL, Lee NC, Chien YH, Muramatsu S and Ichinose H: AADC deficiency: occurring in humans, modeled in rodents. *Adv Pharmacol*, 68:273-84, 2013.
7. Kondo Y, Okuno T, Asari S and Muramatsu S: Cell therapy for Parkinson's disease. *Clinical implications of fetal transplantation in Medicine* (editors: Stubblefield P and Bhattacharya N), Springer-Verlag, London, 193-203, 2013.
8. 村松慎一: パーキンソン病の遺伝子治療・細胞移植, アクチュアル 脳・神経疾患の臨床 パーキンソン病と運動異常, 辻省次 壮編集, 高橋良輔 専門編集, 中山書店, 東京, 2013, pp384-391.

## 2. 学会発表

1. Muramatsu S: Gene therapy clinical trial update for AADC. Cell and Gene Therapies for Inherited Metabolic Disease, April 17, 2013, London.
2. 村松慎一 : パーキンソン病の AADC 遺伝子治療 : 長期効果遺伝子発現の検証. 第 54 回日本神経学会学術大会, 2013 年 5 月 31 日, 東京.(プログラム p137)
3. Muramatsu S: Gene therapy for Parkinson's disease: Advances and challenges. The 36<sup>th</sup> Annual Meeting of Japan Neuroscience Society, June 21, 2013, Kyoto.
4. Miyamoto Y, Iegaki N, Sumi K, Ishikawa Y, Furuta T, Hibi Y, Muramatsu S, Nabeshima T, Uno K and Nitta A: Overexpression of shati/nat8l in the dorsal striatum affects emotional behaviors via dysfunction of serotonergic neuronal system in mice. The 36<sup>th</sup> Annual Meeting of Japan Neuroscience Society, June 21, 2013, Kyoto.
5. Iida A, Takino N, Miyauchi H, Shibata H, Ono F and Muramatsu S: Widespread transduction of neurons in the primate brain using intrathecal injection of AAV vectors. The 36<sup>th</sup> Annual Meeting of Japan Neuroscience Society, June 22, 2013, Kyoto.
6. Iwashita Y, Tokuoka H, Munezane H, Muramatsu S and Ichinose H: Distinct regulation mechanism of the dopamine content in the striatum from that in the midbrain. The 36<sup>th</sup> Annual Meeting of Japan Neuroscience Society, June 22, 2013, Kyoto.
7. Nitta A, Ishikawa Y, Iegaki Y, Sumi K, Hurukawa-Hibi Y, Muramatsu S, Nabeshima T, Uno K and Miyamoto Y: Different effects of shati/nat8l-overexpression on the responses to methamphetamine between in mice nucleus accumbens and dorsal striatum. The 36<sup>th</sup> Annual Meeting of Japan Neuroscience Society, June 22, 2013, Kyoto.
8. Iida A, Takino N, Miyauchi H, Shibata H, Ono F and Muramatsu S: Widespread neuronal transduction in the primate brain via intrathecal administration of adeno-associated virus vectors. The 19th Annual Meeting of the Japan Society of Gene Therapy, Jul 4, 2013, Okayama. (abstract p125)
9. Iwata N, Sekiguchi M, Hattori Y, Takahashi A, Asai M, Ji B, Higuchi M, Muramatsu S and Saido TC: Global and effective gene delivery of neprilysin to the brain via intravascular administration of AAV vector in alzheimer's disease mice. The 19th Annual Meeting of the Japan Society of Gene Therapy, Jul 5, 2013, Okayama. (abstract p179)
10. 小野さやか, 藤本健一, 池口邦彦, 村松慎一, 中野今治: 多系統萎縮症(NSA-P)の FMT-PET 解析. Movement Disorder Society Japan 第 7 回学術集会, 2013 年 10 月 11 日, 東京.(抄録集 p59)

## H. 知的所有権の取得状況

該当なし

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

血友病治療用 AAV ベクター大量製造法の開発

研究分担者 タカラバイオ株式会社細胞遺伝子治療センター

センター長 峰野 純一

研究要旨 血友病 B 遺伝子治療臨床研究用に FactorIX 搭載 AAV8 型ベクターの大量製造法の検討を実施した。常法であるヘルパーフリーシステムによる生産性を検討し、 $1 \times 10^{15} \text{vg}$  製造に必要なスケールを概算した。この過程においてこれまでタカラバイオが開発したベクター産生を向上させる技術についても試験し、その一部については効果が確認できた。また、ハイパーラスコによる製造条件についても検討し、製造のスケールアップに目途が見ついたが、これら検討を総合して換算すると  $1 \times 10^{15} \text{vg}$  を製造するには、コストの観点からも持続的な製造の実現という観点からも、現実的ではないことが確認された。今後の臨床研究の遂行を考慮する上で、持続的（実現可能）な製造システムの構築は必須であり、根本的な AAV ベクターの大量製造システムの構築が必要と考えられたため、大量製造が比較的容易と考えられるバキュロウイルス製造システムについて、文献情報等をもとにモデル系として AAV2-AsRed ベクターを作製するための試験系を構築した。予備検討の結果、200L 培養で  $1 \times 10^{15} \text{vg}$  程度生産できる可能性が示唆され、今後、AAV8-FIX ベクター製造系を構築し産生性を確認するとともに、GMP 製造に向けての検討を進める予定である。

A. 研究目的

重症型血友病 B 患者に対する AAV ベクターを用いた FactorIX 遺伝子治療においては、大量のベクター製造（ $1 \times 10^{15} \text{vg}$  (vector genomes) 以上）が必要となる。近年、海外のグループによって、AAV ベクターを用いた血友病 B に対する遺伝子治療に関して有望な成果が報告されたが、約  $2 \times 10^{15} \text{vg}$  の AAV ベクターを製造するために、セルスタック 10 段ラスコを 400 個以上使用したことが報告されている (Hum Gene Ther., 22: 595-604, 2011)。このようなスケールでの治験薬 GMP に準拠した AAV ベクターの製造実績ならびに製造された AAV ベクターの品質試験につ

いて、国内ではこれまで実施された例がない。本研究においては、その大量製造方法を開発する上で、現実問題として大きな障壁と考えられる 400 個を超える 10 段ラスコの使用をできる限り少なくできるように、ベクター産生系及び製造工程の改良を検討する。

B. 研究方法

・AAV8 型ベクター製造の基礎検討：タカラバイオでは、これまでにヘルパーフリー法による AAV ベクター製造時に、AAV2 型ベクターの産生を向上させる種々の因子を見出してきた。これら因子について、蛍光タンパク AcGFP1 発現遺伝子搭載 AAV ベ

クタープラスミド、AAV8 型ヘルパーベクタープラスミド (pRC8) を使用して、AAV8 型ベクターへの産生量向上への寄与について試験した。これらの因子のうち、**hsa-miR342** については、AAV2 型ヘルパープラスミド (pRC2) に組み込んだ形で効果が確認できていたので、新たに pRC8 に組み込んだ。

・FactorIX 遺伝子搭載 AAV8 型ベクターの産生：FactorIX 遺伝子搭載 AAV ベクタープラスミドを使用して、AAV8 型ベクター (AAV8-FIX) の産生性を確認した。また、AcGFP1 搭載 AAV ベクタープラスミドを用いた検討により、AAV8 型ベクターにおいても産生増強効果が確認できた因子について、AAV8-FIX 産生に及ぼす影響を確認した。さらに、大量製造を見据えて、多層培養できる容器であるハイパーフラスコを使用して、その産生性を確認し、目標製造量である  $1 \times 10^{15} \text{vg}$  を確保するための製造スケールを見積もった。

・バキュロウイルスベクターを用いた AAV ベクター製造の基礎検討：安定的かつ低コストで AAV ベクターを製造できるシステムとしてバキュロウイルスベクターを用いた AAV ベクター製造のための基礎検討を行った。文献情報を参考に ITR 間に蛍光タンパク **AsRed2** 遺伝子発現ユニットを配置した AAV ベクターゲノム搭載トランスファベクター (pBP-AAV)、ならびに Rep と Cap 遺伝子 (AAV2 型) を昆虫由来プロモーター下に逆方向に配置したトランスファベクター (pBP-RC2) を、BacPAK expression system (クロンテック社製) を用いて構築した。昆虫細胞 Sf21 にこれらトランスファベクターとバキュロウイルス

ゲノム DNA (BacPAK6 : クロンテック社製) をトランスフェクションし、それぞれのバキュロウイルスベクター **rBP-AAV** ならびに **rBP-RC2** を得た。これらバキュロウイルスベクターを再度 Sf21 細胞に感染させることで、AAV2-AsRed2 ベクターを産生させ、その効率について検討した。さらに産生した AAV2-AsRed2 ベクターを、常法により簡易精製し、培養細胞への感染性について確認するとともに、ヘルパーフリー法での製造検討と同様に目標製造量である  $1 \times 10^{15} \text{vg}$  を得るための製造スケールを見積もった。

(倫理面への配慮)

本研究は、非病原性の AAV に由来するベクターの開発とその応用を目指したものであり、周辺環境および実験従事者の安全性に関して、倫理的な問題が生ずることは基本的にないと考えられる。また、本研究においては、動物及びヒトサンプルは取り扱わない。

### C. 研究成果

・ヘルパーフリーシステムによる AAV ベクター製造検討：タカラバイオではこれまでに AAV2 型ベクターの産生効率を増大させる因子である **hsa-miR342** ならびに **Suppl.X** (ヒト由来遺伝子で発現プラスミドとして細胞に供給される。タカラバイオの持つノウハウのため遺伝子名は現時点では非公開) を見出している (図 1)。