

20(1): e110-112.

Goto, M. Takedani, H. Haga, N. Kubota, M. Ishiyama, M. Ito, S. Nitta, O...
"Self-monitoring has potential for home exercise programmes in patients with haemophilia." Haemophilia 2014, 20(2): e121-127.

Shimokawa, A. and Takedani, H
"Rehabilitation improved walking ability for three haemophilia patients with inhibitors." Haemophilia 2014 20(3): e222-224.

H:知的財産権の出版・登録状況
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小児科学教授 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院小児科部長）

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（荻窪病院血液科臨床心理士）、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）、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（三重大学医学部付属病院輸血部）、村上由則（宮城教育大学・岩手へモヒリー友の会）、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）

研究要旨

血友病患者の QOL に関する研究は、健康関連 QOL を国際的に定量化された SF-36 を用い、本邦の血友病患者を評価し、他の国のそれと比較した。また、他の慢性疾患との比較を行った。病型、重症度、年齢、HIV 感染、HCV 感染の影響などについても評価した。また、SF-36 の調査対象とならない小児に関して行った調査については、健常男児との比較を行った。詳細は、「血液凝固異常の QOL に関する研究 平成 26 年度報告書」に記載した。今回得られた結果を基に、今後の新しい治療薬や治療法が健康関連 QOL をどのように改善させていくかを今後継続的に調査し、血液凝固異常症患者の健康関連 QOL の向上に貢献していくことは極めて重要である。

A. 研究目的

血友病等の血液凝固異常症の健康関連 QOL を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の QOL を評価した。昨年度は凝固異常症全体の一次解析を行い、本年度は、血友病患者のみを対象とし、病型、重症度、年齢、HIV 感染、HCV 感染の影響などを定量的に評価した。

また、SF-36 の調査対象とならない小児

に関しては、試験的に健常小児との比較を行った。

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行い、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、合計 20 項目以下を選定した。

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。

今年度は昨年度行った一次解析に引き続き、他の国との比較、他の疾病との比較を中心に二次解析した。また、平成 25 年度で解釈困難な結果が得られた定期補充療法に関する解析を、患者対象を重症および中等症の血友病 A 患者に限定し、再度、身体的側面と精神的側面の両面から検討した。

SF-36 の調査対象とならない小児に関しては、別途作成した調査票を用いて、試験的に健常小児との比較を行った。

（倫理面への配慮）

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

（I）諸外国との比較：SF36 による血友病患者の健康関連 QOL に関する諸外国か

らの報告と本研究を比較検討したところ、以下の結果が得られた。①本調査は調査対象の背景（年齢・重症度・治療方法・感染症他）が幅広く含まれており、偏りの少ない全国調査であった。②諸外国の報告と共通した傾向として以下の点がみられた。i) 身体的側面の低下が精神的側面の低下よりも大きい。ii) 中等症・重症は軽症に比べ低下している。iii) 健康関連 QOL は年齢とともに低下するが、20 歳前後は標準値とほぼ同じであった。③イタリアからの報告に比べ 30-45 歳までの健康関連 QOL の低下がみられた。

（II）他の慢性疾患との比較：慢性心不全患者と比較すると、血友病患者の下位尺度は慢性心不全患者のステージ A/B とステージ C/D の中間であった。他の特定疾患との比較では、血友病患者は、身体に関する下位尺度の低下が大きく、とりわけインヒビター患者は特に著明な低下がみられた。

（III）定期補充療法の影響

定期補充療法の QOL への影響について、重症と中等症の 16 歳以上の血友病 A 患者に対象を限定し、身体的側面および精神的側面の両面から再度解析を行ったが、結果は 1 次解析と同様に定期補充療法は身体機能および精神機能に関する下位尺度に共に好影響を与えているとの結果は得られなかった。その理由に関して検討したところ、以下のことがその理由として抽出された。関節出血および関節障害は定期補充療法の有無に関係なく、身体機能に関する下位尺度のみならず精神機能に関する下位尺度にも悪影響を及ぼしていた。関節出血がある患者において、定期補充療法実施患者と非実施患者の総出血回数および関節出血回数に

有意な差がなく、実施されている定期補充療法は関節出血を十分に制御できていないことが示唆された。定期補充療法実施患者の関節手術既往が未実施患者よりも多いことも明らかとなった。また、関節出血がない患者において、身体機能（PF）は定期補充療法未実施患者が実施患者と比べて良好であることも示された。

（IV）小児血友病患者（6～15歳）のQOL
健全男児と比較すると小児血友病患者のQOLはいまだ全体的に低いことが明らかになった。特に、出血しやすい関節や不自由に感じる関節、インヒビターや後遺症を有する頭蓋内出血は、小児血友病患者のQOLを大きく低下させる要因であることが示唆された。軽症患者では「学校行事への参加」などが過剰に制限されている可能性が示唆された。

D. 考察

血友病患者のSF36を用いた健康関連QOLは身体的側面の低下が精神的側面の低下よりも大きいことが特徴であったが、この傾向は諸外国の患者と同様であることが判明した。また、中等症・重症は軽症に比べ健康関連QOLは低下していること、健康関連QOLは年齢とともに低下することが示唆された。他の慢性疾患との比較では、血友病患者は、身体に関する下位尺度の低下が大であることが特徴としてみられた。

定期補充療法に関しては、同治療法を行っているからQOLが低いのではなく、関節障害が進行し、生活に影響するようになった低いQOL状態の成人患者が、その対策として定期補充療法を多く導入した反映であると考えられた。このように、定期補充療

法を行っているからQOLが低いのではなく、関節障害が進行し、生活に影響するようになった低いQOL状態の成人患者が、その対策として定期補充療法を多く導入した反映であると考えられた。すなわち、定期補充療法実施者と非実施者の患者背景に大きな差異があり、今回の研究結果から定期補充療法のQOLへの影響を考察することは不適切な結論を導く危険性が高いと判断し、言及を差し控えるほうが妥当と結論した。定期補充療法の身体機能および精神機能に関するQOLへ影響を評価に関しては、無作為化比較対照試験、同一患者における定期補充療法導入前後でのクロスオーバー比較試験などによる比較検討が必要であることが示唆された。

健全男児と比較すると小児血友病患者のQOLはいまだ全体的に低いことが示唆されたが、定期補充療法は小児血友病患者におけるQOLを改善するための有用な治療法であり、定期補充療法を適切に行うことにより、ターゲットジョイントや頭蓋内出血が生じないように心がけることがQOLの維持と向上につながると考えられた。軽症患者が過剰な活動制限を強いられている可能性が示唆され、患者・家族への教育、学校側への周知の重要性が示唆された。

E. 結論

国際的に定量化されたSF-36を用い、全国規模の多数の血友病などの血液凝固異常症を対象としたSF-36による本邦初の調査結果を報告した。今回得られた結果を基に、今後の新しい治療薬や治療法が健康関連QOLをどのように改善させていくかを今後継続的に調査し、血液凝固異常症患者の健

康関連 QOL の向上に貢献していくことは極めて重要である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

(1) 発表論文

1. 鈴木典子、山崎 哲、辻村浩司、高山成伸、瀧 正志：自動分析によるフォン・ヴィレブランドファクターリストセチンコファクター活性（VWF:RCo）測定およびフォン・ヴィレブランドファクター抗原（VWF:Ag）測定の評価、日本検査血液学会雑誌、15(3):311-318, 2014
2. 山下敦己、瀧 正志：von Willebrand 病、内科、114 (2)：259-261, 2014
3. 瀧 正志：新生児・小児の血液学的検査—凝固・線溶検査、検査と技術、42 (12)：1308-1311、2014
4. 瀧 正志：血友病、小児科、55 (11)：1681-1686、2014

(2) 学会発表

国内学会

1. 足利朋子、長江千愛、森美佳、山下敦己、瀧 正志：青年期に定期補充療法を中断した重症血友病患者の臨床経過、第 117 回日本小児科学会、2014.4
2. 長江千愛、足利朋子、山下敦己、森美佳、吉川喜美枝、山本仁、瀧 正志：血友病患者における新生児期の出血に関する検討、第 117 回日本小児科学会、2014.4
3. 足利朋子、長江千愛、森美佳、山下敦己、瀧 正志：軽症および中等症血友病患者における止血管理の問題点、第 36 回日本血栓止血学会、2014.5
4. 山下敦己、長江千愛、森美佳、足利朋子、秋田美恵子、熱海千尋、山田浩史、長谷川泰弘、瀧 正志：脳梗塞を発症した von Willebrand 病 type 2A の一例、第 36 回日本血栓止血学会、2014.5
5. 瀧 正志：QOL 調査結果から考える血友病治療の方向性、第 7 回血友病理学療法研究会 2014.6
6. 竹内 淳、吉岡範人、山下敦己、田村みどり、鈴木 直、瀧 正志：von Willebrand 病を合併した妊婦の 1 例、第 24 回日本産婦人科・新生児血液学会、2014.6
7. 長江千愛、茨聡、大賀正一、横山知佳、河井昌彦、川口千晴、沢田健、高橋大二郎、高橋幸博、瀧 正志、西久保敏也、水上尚典、白幡聡：新生児 DIC に対する遺伝子組換えトロンボモジュリン製剤の使用指針、第 24 回日本産婦人科・新生児血液学会、2014.6
8. 川口千晴、高橋幸博、茨聡、大賀正一、横山知佳、河井昌彦、沢田健、高橋大二郎、瀧 正志、長江千愛、西久保敏也、水上尚典、白幡聡：新生児 DIC の診断基準（案）、第 24 回日本産婦人科・新生児血液学会、2014.6
9. 高橋大二郎、茨聡、大賀正一、横山知佳、河井昌彦、川口千晴、沢田健、高橋幸博、瀧 正志、長江千愛、西久保敏也、水上尚典、白幡聡：アンチトロンビン製剤の再評価、第 24 回日本産婦人科・新生児血液学会、2014.6
10. 大賀正一、茨聡、横山知佳、河井昌彦、川口千晴、沢田健、高橋大二郎、高橋幸博、瀧 正志、長江千愛、西久保敏也、水上尚典、白幡聡：補充療法の適応、第

- 24 回日本産婦人科・新生児血液学会、2014.6
11. 山下敦己、長江千愛、森美佳、足利朋子、秋田美恵子、山崎哲、高山成伸、瀧 正志：トロンビン生成試験および凝固波形解析を用いた抗Xa阻害薬の抗凝固効果の解析、第15回第日本検査血液学会、2014.7
 12. 山崎哲、鈴木典子、山崎法子、高山成伸、山下敦己、瀧 正志：APTT 試薬評価の統一に向けたパネル血漿の利用とリーダーチャートによる評価、第15回第日本検査血液学会、2014.7
 13. 森 美佳、長江千愛、足利朋子、山下敦己、慶野 大、大山 亮、森本瑞穂、森 鉄也、木下明俊、瀧 正志：緊急時に凝固因子製剤の添加試験にて診断・治療した重症血友病Bの1例、第70回神奈川血液研究会、2014.9.6
 14. 吉田賢弘、濱崎祐子、原田涼子、濱田陸、石倉健司、幡谷浩史、長江千愛、瀧正志、本田雅敬：後天性第XI因子インヒビターを認めたSLEの1例、第44回日本腎臓病学会東部学術集会、2014.10.25
 15. 瀧 正志：我が国の血友病患者におけるQOLの現状と今後の治療の方向性、76th annual meeting of the Japanese Society of Hematology, 2014.10.31
 16. 瀧 正志：わが国の血友病臨床研究の進捗状況、第56回日本小児血液・がん学会学術集会、2014.11.28
 17. 長江千愛、村上由則、大平勝美、小野織江、小島賢一、白幡聡、竹谷英之、立浪忍、牧野健一郎、松本剛史、森戸克則、吉川喜美枝、和田育子、瀧 正志：わが国の血液凝固異常症の小児患者におけるQOL、第56回日本小児血液・がん学会学術集会、2014.11.29
 18. 足利朋子、長江千愛、森美佳、慶野大、山下敦己、森鉄也、木下明俊、瀧正志 FVIII/VWF 製剤を用い救済免疫寛容導入療法を行ったインヒビター保有血友病Aの2症例の経験、第56回日本小児血液・がん学会学術集会、2014.11.29
 19. 立浪 忍、三間屋 純一、白幡 聡、大平勝美、花井十伍、桑原理恵、秋田美恵子、瀧 正志： HIV 感染血友病における抗HIV薬の未使用例について、第28回日本エイズ学会、2014.12.3
- 国際学会
1. M. Taki, S. Tatsunami, J. Mimaya, M. Akita, Y. Nishina, J. Hanai, K. Ohira, A. Shirahata: Multivariate analysis of the occurrence of intracranial hemorrhage among adult hemophiliacs in Japan, XXXI International Congress of the WFH, 2014.5
 2. M.Taki, H. Hanabusa, K. Fukutake, T. Matsushita, K. Nogami, A. Shirahata: Real-life clinical experience of 117 previously untreated patients (PUPs) treated with antihemophilic factor (recombinant), plasma/albumin free method in Japanese post authorization safety surveillance, XXXI International Congress of the WFH, 2014.5
 3. K. Fukutake, Hideji Hanabusa, Masashi Taki, Tadashi Matsushita, Keiji Nogami, Akira Shirahata, Mutsumi Shiraishi and ADVATE J-PASS Study group: What we learn from data of 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, XXXI International Congress of the WFH, 2014.5
4. K. Amano, K. Fukutake, H. Hanabusa, M. Taki, T. Matsushita, M. Shima, M. Sakai, H. Yamaguchi, T. Karumori: Evaluation of the safety and efficacy of recombinant factor IX (nonacog alfa) in Japanese patients with hemophilia B - The second interim analysis of 304 patients in post marketing surveillance study -, XXXI International Congress of the WFH, 2014.5
 5. A. Yamashita, C. Nagae, T. Ashikaga, M. Akita, S. Yamazaki, S. Takayama, S. Tatsunami, M. Taki: Challenges to establishment of monitoring method for anticoagulant effect of anti factor Xa inhibitor, XXXI International Congress of the WFH, 2014.5
 6. T. Ashikaga, M. Mori, A. Yamashita, C. Nagae, M. Taki: Prevalence of arthropathy in patients with mild and moderate hemophilia, XXXI International Congress of the WFH, 2014.5
 7. M. Mori, C. Nagae, T. Ashikaga, A. Yamashita, D. Keino, R. Oyama, A. Kinoshita, M. Taki: Acute coronary syndrome in a patient with haemophilia A, XXXI International Congress of the WFH, 2014.5
 8. Tatsunami S, Shirahata A, Mimaya J, Kuwabara R, Nishina Y, Hanai J, Ohira K, Taki M: Long-term observation of hemophiliacs with HIV infection in Japan: Follow-up of survival and status of HCV infection, XXXI International Congress of the WFH, 2014.5
 9. Tatsunami S, Shirahata A, Mimaya J, Kuwabara R, Nishina Y, Hanai J, Ohira K, Taki M: Prevalence and status of HCV infection among Japanese hemophiliacs, XXXI International Congress of the WFH, 2014.5
 10. Hiroaki Mizukami, Jun Mimuro, Tsukasa Ohmori, Midori Shima, Tadashi Matsushita, Masashi Taki, Shinji Muto, Satoshi Higasa, Michio Sakai, Ryosuke Uchibori, Tomonori Tsukahara, Masashi Urabe, Akihiro Kume, Seiji Madoiwa, Yoichi Sakata, Keiya Ozawa : Age-related eligibility of hemophilia gene therapy using AAV vectors. 76th annual meeting of the Japanese Society of Hematology, 2014.10.31
 11. Shinobu Tatsunami, Junichi Mimaya, Akira Shirahata, Masashi Taki: Prevalence of chronic kidney disease and osteoporosis among Japanese hemophiliacs. 76th annual meeting of the Japanese Society of Hematology, 2014.11.1
 12. Hideji Hanabusa, Midori Shima, Keiji Nogami, Tadashi Matsushita, Katsuyuki Fukutake, Masashi Taki, Michio Sakai, Baisong Mei, Yingwen Dong, Srividya Neelakantan, Wildon Farwell, Glenn F Pierce: Recombinant factor VIII Fc fusion protein in Japanese subjects from the A-LONG study with severe hemophilia A,

76th annual meeting of the Japanese Society
of Hematology, 2014.11.2

13. Midori Shima, Hideji Hanabusa, Masashi
Taki, Tadashi Matsushita, Tetsuji Sato,
Katsuyuki Fukutake, Koichiro Yoneyama,
Naoki Fukazawa, Takehiko Kawanishi,
Keiji Nogami: Safety and prophylactic
efficacy profiles of ACE910, a humanized
bispecific antibody mimicking the FVIII
cofactor function, in Japanese patients with
hemophilia A: First-in-patient phase 1
study. ASH, 2014.12.8

H. 知的所有権の出願・取得状況

本研究とは関係がない。

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 26 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 26 年度調査報告書」の刊行に際して

この度、平成 26 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 26 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には深謝申し上げます。また、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も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できることを目的に行われました。

平成 25 年度は、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、16 歳未満の方には、別途作成した調査票を用い、調査票の集計および一次解析を行って、その結果を平成 25 年度報告書といたしました。今年度は「SF-36」による本調査と海外での報告との比較、および国内の他の慢性疾患との比較、定期補充療法についての 2 次解析を行いました。また、16 歳未満の方は昨年度の 1 次解析に続き、健常男児群との比較検討を行いました。これらの結果を平成 26 年度報告書といたしました。

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 26 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 27 年 3 月吉日

平成 26 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」：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）、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

I. 平成 26 年度血液凝固異常症 QOL 調査研究報告書の総括と提言	1
灌 正志	
II. 平成 26 年度の研究概要	5
灌 正志	
III. 平成 26 年度の SF-36 についての解析結果	
〔1〕 SF-36 を用いた国際的な比較	7
牧野健一郎	
〔2〕 重症血友病における全体的健康感尺度 GH について：海外からの報告との比較	17
立浪 忍	
〔3〕 我が国における血友病患者と他の慢性疾患の報告との比較検討	22
松本剛史	
〔4〕 重症、中等症血友病 A 患者を対象とした身体機能 (PF)、日常役割機能 (身体) (RP)、 体の痛み (BP) に関する 2 次解析	26
竹谷英之	
〔5〕 血友病を対象とした活力 (VT)、社会生活機能 (SF)、日常役割機能 (RE)、心の健康 (MH) に関する 2 次解析	39
小島賢一	
IV. 6-15 歳を対象とした調査結果	43
長江千愛、村上由則	

I.平成26年度血液凝固異常症QOL調査研究報告書の総括と提言

I. 平成 26 年度血液凝固異常症 QOL 調査研究報告書の総括と提言

血友病等の血液凝固異常症の生活の質(quality of life; QOL)を低下させる小児と成人に共通した要因は、出血、関節障害、頻回の製剤の静脈注射であり、そのほか、小児では幼稚園・学校生活の制限、インヒビターが、成人では肝疾患、HIV 感染、就業の問題が QOL を低下させる要因の上位を占めることを、私たちは平成 18 年度から平成 23 年度までの期間で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」で明らかにした。

そこで、平成 24 年度から平成 26 年度までの 3 か年で、国際的に定量化された健康関連 QOL 評価の尺度である SF-36 を用い、本邦の血液凝固異常症患者を日本の国民標準値と比較し、血友病患者については、欧米諸国の血友病患者ならびにわが国の他の慢性疾患との比較を行った。さらに、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て、病型、重症度、HIV 感染、HCV 感染の影響なども評価した。一方、SF-36 の調査対象とならない 16 歳未満の小児に関しては、別途試作した調査を用いて調査を行った。なお、血液凝固異常症を対象とした全国規模の SF-36 による調査は本邦初であり、国際的にも極めて少ない。

平成 24 年度

委員の再編成、QOL 調査の方向性の決定、研究計画のロードマップの作製および SF-36 の調査対象とならない小児に関する調査票の試作を行った。調査票は、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と、患者会などの患者組織を介して、患者および保護者に配布し、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行い、集計と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。調査票は北海道から九州・沖縄まで全国から幅広く合計 902 件が回収された。

平成 25 年度

回収された調査票を基に 1 次解析を行い、以下の結果が示された。

- ① 血液凝固異常症患者は、身体機能 (PF)、日常役割機能 (RP)、体の痛み (BP) などの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かった。
- ② 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かった。
- ③ 活力 (VT) および全体的健康感 (GH) 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。
- ④ これらの傾向は、血液凝固異常症のうち血友病 A で最も強く、次いで血友病 B であった。一方、これら以外の血液凝固異常症 (von Willebrand 病等) で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。
- ⑤ これらの下位尺度を低下させる因子として、年齢、重症度、出血回数、不自由な関節の有無、HIV や HCV の感染、血液凝固異常症以外の重篤な疾病の合併、病気に対する血縁の理解者の有無などが抽出された。

- ⑥ 定期補充療法に関して、解釈が困難な結果が得られたため、再度その理由の詳細を解析することとした。
- ⑦ SF-36 の調査対象とならない小児に対する、別途作成した調査票での検討では、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が、健常コントロールとの比較が必要と考えられた。

平成 26 年度

文献で報告されている他国の血友病患者との国際比較、わが国の他の慢性疾患との比較を中心に解析した。また、平成 25 年度で解釈困難な結果が得られた定期補充療法に関する解析を、患者対象を重症および中等症の血友病 A 患者に限定して 2 次解析を行い、再度、身体的な側面と精神的な側面の両面から検討した。その結果以下の成績が示された。

(1) 諸外国の血友病患者との比較

諸外国の血友病患者との比較では、対象となった患者群の重症度が同じであれば、いずれの報告とも近似した結果であった。わが国における血友病患者の健康関連 QOL は今回比較した欧米諸国（イギリス、ドイツ、フランス、イタリア、ベルギー、フィンランド、カナダ、欧州）との明らかな相違は認められなかった。すなわち、いずれの報告でも 8 つの尺度のなかで身体的側面のスコアの低下が精神的側面のスコアの低下よりも大きく、身体的側面の健康関連 QOL の方が障害されることも欧米諸国と共通していた。また、重症度が軽症の群および年齢が若い群では、国民標準値と変わらないことも報告のあったいくつかの国と共通していた。ただイタリアからの報告では、45 歳までの群では国民標準値との差が少なくそれ以上の年齢群で低下しており、30 歳以上で少しずつ低下がみられた本調査とは異なる点であった。このことは、健康状態についての包括的な指標とも捉える事ができる GH についての詳細な統計の検討からも、31-45 歳の群における本邦の GH スコアはイタリアの値に比べて有意に低い値として示された ($P<0.05$)。以上、SF-36 に影響していた因子を検討すると、年齢、重症度、関節障害は身体機能に大きく影響することは、本調査とこれまでの欧米諸国の報告から共通して得られた結果であった。

(2) わが国の他の慢性疾患との比較

慢性心不全患者との比較では血友病患者の下位尺度は慢性心不全患者のステージ A/B とステージ C/D の中間であった。他の特定疾患との比較では、血友病患者は、身体に関する下位尺度の低下が大きく、とりわけインヒビター患者では著明な低下がみられた。

(3) 定期補充療法の QOL への影響について

16 歳以上の重症と中等症血友病 A 患者を対象を限定し、身体的側面および精神的側面の両面から再度解析を行ったが、結果は 1 次解析と同様に定期補充療法が身体機能および精神機能に関する下位尺度に共に好影響を与えているとの結果は得られなかった。その理由に関して検討したところ、以下のことが抽出された。①関節出血および関節障害は定期補充療法の有無に関係なく、身体機能に関する下位尺度のみならず精神機能に関する下位尺度にも悪影響を及ぼしている。②関節出血がある患者において、定期補充療法実施患者と非実施患者の近一ヶ月の総出血回数および関節出血回数に有意な差がなく、実施されている定期補充療法は関節出血を十分に制御できていない。③定期補充療法実施患者の関節手術既往が非実施患者よりも多い。④関節出血がない患者において、身体機能 (PF) は定期補充療法非実施患者が実施患者と比べて良好である。

このように、定期補充療法を行っているから QOL が低いのではなく、関節障害が進行し、生活に影響するようになった低い QOL 状態の成人患者が、その対策として定期補充療法を多く導入した反映であると考えられた。すなわち、定期補充療法実施者と非実施者の患者背景に大きな差異があり、今回の研究結果から定期補充療法の QOL への影響を考察することは不適切な結論を導く危険性が高いと判断し、言及を差し控えるほうが妥当と結論した。今回の調査対象となった患者における定期補充療法の種類は、この年齢層にはわが国においては関節障害のない乳幼児期から開始する 1 次定期補充療法を開始した患者はほとんど皆無で、多くは頻回の関節出血の結果、既に関節障害を発症した患者が関節障害の遅延等を目的とした 2 次定期補充療法であること、また、このような関節障害のある患者に対して現在実施されている定期補充療法の方法では関節出血の制御が出来ておらず、身体機能に関する QOL を有意に向上させるまでの効果は発揮されておらず、その結果として精神機能に関する QOL を有意に向上させるまでの効果も発揮されていないことが示唆された。定期補充療法により関節出血が制御されている条件、例えば 1 次定期補充療法の患者が主体となった時点での解析が待たれる。さらに、定期補充療法の身体機能および精神機能に関する QOL への影響の評価に関しては、無作為化比較対照試験、同一患者における定期補充療法導入前後でのクロスオーバー比較試験などによる検討が必要であることが示唆された。

(4) 小児血友病患者 (6-15 歳) の QOL に関する健常男児との比較検討

健常男児と比較すると小児血友病患者の QOL はいまだ全体的に低いことが明らかになった。特に、出血しやすい関節や不自由に感じる関節、インヒビターや後遺症を有する頭蓋内出血は、小児血友病患者の QOL を大きく低下させる要因であることが示唆された。定期補充療法は小児血友病患者における QOL を改善するための有用な治療法であり、本治療法を適切に行うことにより、ターゲットジョイントや頭蓋内出血が生じないよう心がけることが QOL の維持と向上につながると考えられた。軽症患者では「学校行事への参加」などが過剰に制限されている可能性があり、軽症患者に対する患者・家族への教育、学校側への周知の重要性が示唆された。

今回行った調査は、全国規模の多数の血友病などの血液凝固異常症を対象とした SF-36 による本邦初の調査であり、現時点における血液凝固異常症患者の健康関連 QOL の実態について SF-36 を用いて数値化できたことは極めて大きな価値を有するものと考えられる。今回得られた結果を基に、今後の新しい治療薬や治療法が健康関連 QOL をどのように改善させていくかを今後継続的に調査し、血液凝固異常症患者の健康関連 QOL の向上に貢献していくことは極めて重要である。

Ⅱ. 平成26年度の研究概要

II. 平成 26 年度の研究概要

本研究は健康関連 QOL を国際的に定量化された「SF-36」を用い本邦の血液凝固異常症患者を評価し、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 16 歳未満に関しても、別途調査票を作成して調査を行った。

平成 26 年度の 2 次解析は、他の国の血友病患者との国際的な比較、わが国の他の慢性疾患との比較を中心に解析した。また、平成 25 年度で想定外の結果となった定期補充療法に関する解析を、患者対象を重症および中等症の血友病 A 患者に限定する解析など、再度、身体的な側面と精神的な側面の両面から検討した。血友病患児（6-15 歳）における QOL に関しては、健常男児群との比較検討を行った。調査方法、倫理面への配慮、SF-36 の解説などについては、平成 25 年度報告書に記載したが、本報告書においても以下に略記する。

【調査方法】

作成された調査票は、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 月中旬に配布して、無記名で平成 25 年 6 月末に回収された。

【回収結果】

回収されたのは全体で 902 件、16 歳以上は 724 件、6-15 歳は 178 件であった。16 歳以上では血友病

(A、B) は 670 件、血友病以外の先天性血液凝固異常症は 42 件、不明などが 12 件であった。

6-15 歳では血友病 (A、B) は 171 件、血友病以外の先天性血液凝固異常症は 2 件、不明 5 件であった。

SF-36 の対象となった患者の年齢分布については、右の図 1 に示す。6-15 歳の年齢の平均値は 10.7 歳、中央値は 11.0 歳 SD 2.8 であった。

【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）。

【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）】

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)社会的、(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。

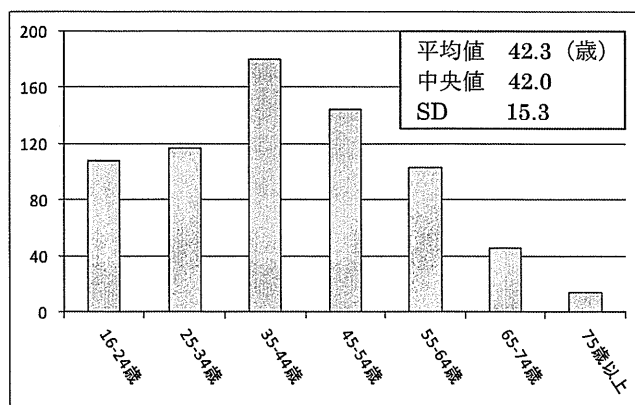


図 1 回収された 16 歳以上の年齢分布

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 カ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 カ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 カ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 カ月間に体の痛みはぜんぜん無く、体の痛みのためにいつもの仕事が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 カ月間に家族、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 カ月間に家族、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行っている。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. 平成26年度の SF-36についての解析結果

Ⅲ. 平成 26 年度の SF-36 についての解析結果

〔1〕 SF-36 を用いた国際的な比較

本調査では全国の血友病患者の健康関連 QOL について SF-36 を用いて調査し、血友病に関する様々な要因との相関を検討した。さらに、これまで諸外国から発表された SF-36 による血友病患者の健康関連 QOL に関する報告と本調査を比較検討したところ、以下のような考察に至った。

1. 本調査は調査対象の背景（年齢・重症度・治療方法・感染症他）が幅広く含まれており、偏りの少ない全国調査であった。
2. 諸外国の報告と共通した傾向として以下の点がみられた。
 - a. 身体的側面の低下が精神的側面の低下よりも大きい。
 - b. 中等症・重症は軽症に比べ低下している。
 - c. 健康関連 QOL は年齢とともに低下するが、20 歳前後は標準値とほぼ同じであった。
3. イタリアからの報告に比べ 30-45 歳までの健康関連 QOL の低下が目立つ。

以下に詳細を述べるが、今回比較検討したこれまでの報告の対象患者の属性を表 2 に示す。

表 2 諸外国からの報告における患者属性

	本調査	Walsh ら ¹⁾	Trippoli ら ²⁾	Royal ら ³⁾	Molho ら ⁴⁾	Miners ら ⁵⁾	Carvalhosa ら ⁶⁾	Lindvall ら ⁷⁾	Solovieva ら ⁸⁾
調査国	日本	カナダ	イタリア	欧州 (複数)*	フランス	イギリス	ベルギー	ドイツ	フィンランド
報告年	2013	2008	2001	2002	2000	1999	2013	2012	2001
調査施設	多施設	多施設	単施設	多施設	多施設	単施設	単施設	単施設	多施設
年齢 [†]	42.2± 15.1	46.0± 13.3	38.7± 15.4	35.8± 13.6	23± 3.3	42.7 [‡]	45.2± 14.7	42.8± 16.1	43± 15
疾患(人)									
血友病 A	554 [§]	47	44	—	96	131	59	81	76
血友病 B	109 [§]	0	12	—	20	37	12	24	12
重症度(人)									
重症	393 [§]	0	32	903	109	67	44	56	52
中等症	154 [§]	0	15	—	7	101	15	21	25
軽症	74 [§]	47	9	0	0	—	12	28	11
インヒビター(人)	28	0	0	—	0	—	0	2	—

* ドイツ人の割合が高い † 平均±標準偏差 ‡ 各群の平均値および人数から全体の平均を算出

§ 不明などもあり疾患と重症度で小計が異なる || 記載なし

Walsh らは軽症血友病 A のみを対象としており、Molho らは他の報告よりも対象者の年齢が若く、中等症でも凝固因子活性は 2% 以下であった。Royal らは重症と中等症を一つの群とし、Miners らは中等症と軽症を一つの群とし重症と比較している。

インヒビターに関しては除外している調査が多かった。他国との条件をそろえるため、以下の比較ではインヒビター保有の 28 人のデータを除いて検討している。