

(1) 下位尺度の比較

各報告における SF-36 の下位尺度の平均値を表 3、図 2 に示す。

表 3 本調査と諸外国からの報告における SF-36 下位尺度

	本調査	Walsh ら	Trippoli ら	Royal ら*	Molho ら	Miners ら*
PF	70.3	78.5	73.5	70.2	76.8	62.3
RP	72.2	74.1	64.7	67.7	71.7	72.0
BP	54.9	63.9	66.3	65.3	60.2	69.2
GH	49.1	58.1	55.2	56.5	59.3	57.2
VT	54.3	63.1	62.6	59.7	57.8	58.9
SF	75.9	86.9	74.7	76.7	76.1	76.1
RE	78	89.2	65.5	80.5	73.8	81.7
MH	66	77.5	68	73.5	67.8	73.6

*各群の平均値および人数から全体の平均を算出

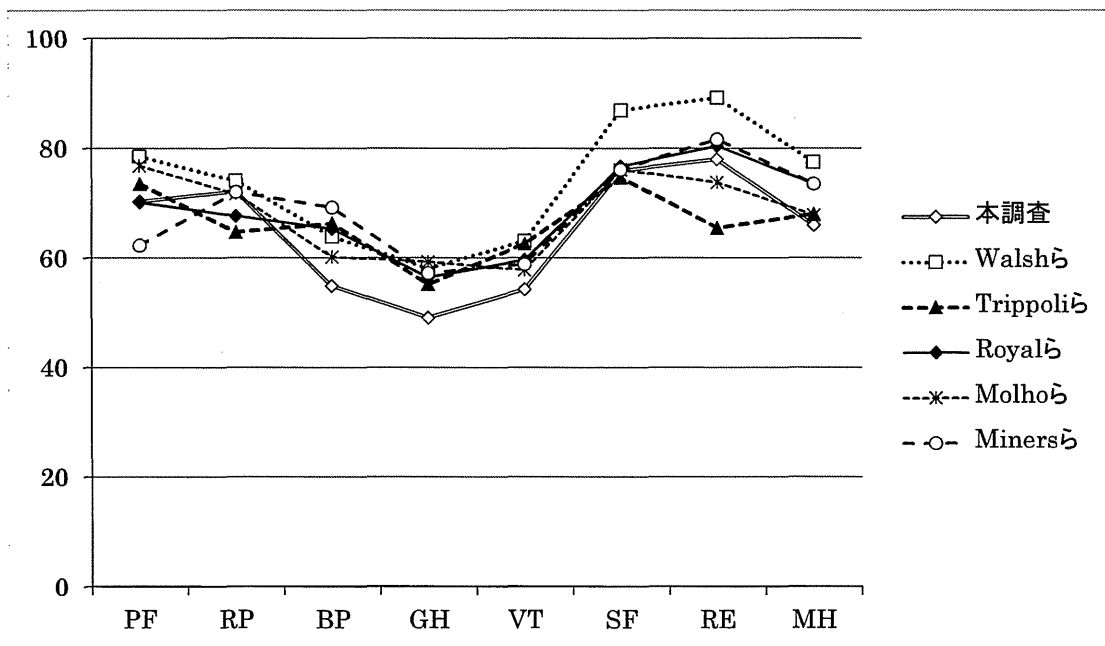


図 2 本調査と諸外国からの報告における SF-36 下位尺度

いずれの報告も GH のスコアが最も低く、続いて BP、VT のスコアが低い。また PF、RP、BP などの身体的側面に関する尺度が精神的側面に関する尺度よりも低い報告が多い。昨年度の報告で身体的側面の尺度は精神的側面よりも低かったが、この傾向は諸外国でも同様のようである。

(2) 国民標準値や対照群との比較

Trippoli らや Miners らは血友病患者の SF-36 スコアを調査国の国民標準値と比較し、Walsh らは年齢を適合させた健常男性の集団と比較している。2007 年版の我が国の国民標準値⁹⁾とともに Trippoli ら、Miners らの報告にあるイタリア、イギリスの国民標準値と Walsh らの対照群の値を表 4、図 3 に示す。各国より報告されている国民標準値は国ごとに異なっているため、国民標準値や対照群との差について検討した。

表 4 調査国の SF-36 国民標準値または対照群の値

	本調査	Walsh ら*	Trippoli ら	Miners ら
PF	90.5	86.2	84.5	91.9
RP	90.2	82.8	78.2	89.5
BP	76.1	69.1	73.7	85.6
GH	63.1	70.8	65.2	74.1
VT	63.9	67.1	61.8	63.5
SF	88	86.3	77.4	90.5
RE	89.1	97.9	76.2	86
MH	72.2	81.7	66.6	75

*年齢を適合させた健常男性 33 人

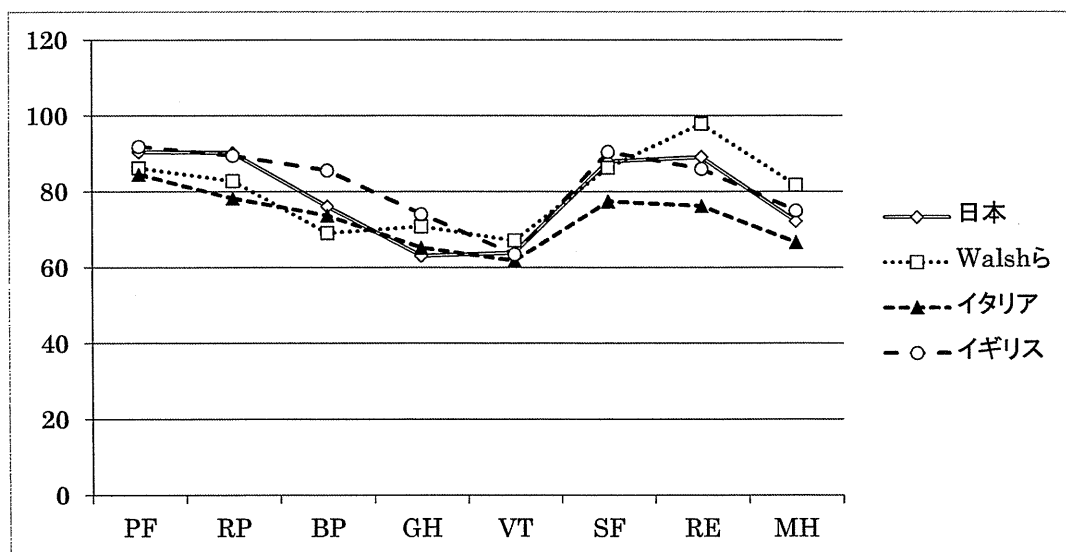


図 3 国別 SF-36 国民標準値と Walsh らの対照群の値

国民標準値や対照群でも GH、VT のスコアは他の尺度よりも低い。一方、血友病患者に比べると PF、RP、BP などの身体的側面を示すスコアと VT、SF、RE、MH などの精神的側面を示すスコアの差は小さい。そこで各報告における国民標準値または対照群との差を国民標準値または対照群の値に対する割合(%)で表すと図 4 のようになる。

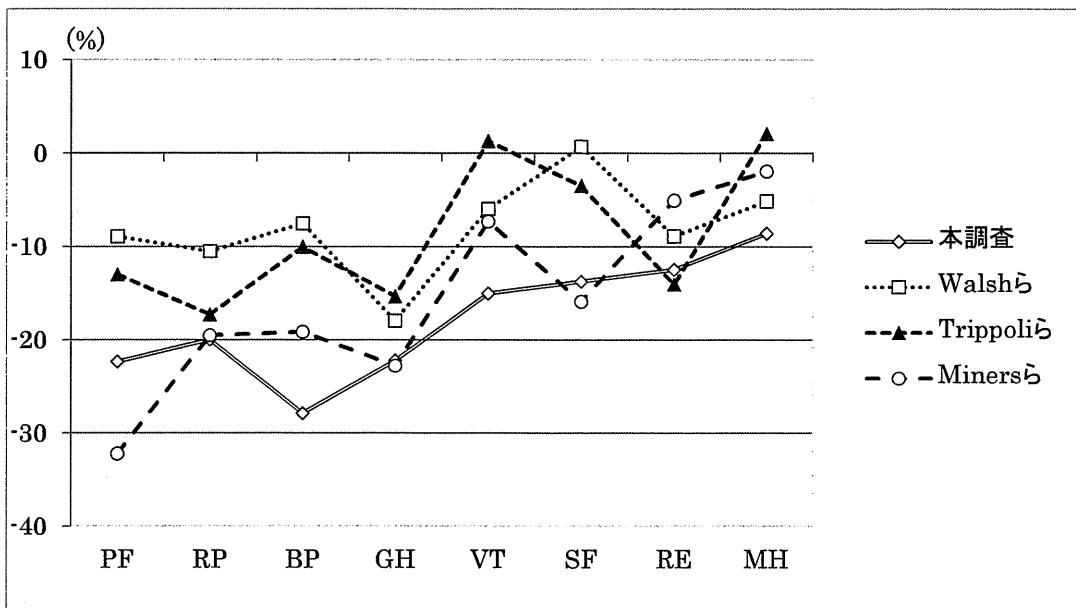


図4 国民標準値または対照群に対する差の割合

標準値との差をみるとPF、RP、BP、GHはすべての報告で標準値よりも低くなっている。Walshらの調査は軽症血友病A患者のみが対象でありPF、RP、BPの低下は8.9%、10.5%、7.5%だが、重症の割合の高い本調査では3つの尺度とも20%以上低下しており、Minersらの報告でもPFは30%以上、RP、BPも19%以上低下している。GHについては4報告すべてで15%以上低下している。Trippoliらの報告も重症が中等症と軽症の合計よりも多い集団での調査だが、PF、RP、BPは本調査やMinersらよりも高く、GHも重症を含む他の報告より高くなっている。

国民標準値や対照群との比較においても身体的側面のスコアの低下が精神的側面よりも大きい。

(3) 年代別の比較

年齢は血友病患者の健康関連QOLに影響する大きな因子の一つである^{2,4,5,9}。本調査での年齢別下位尺度の平均値を図5に示す。

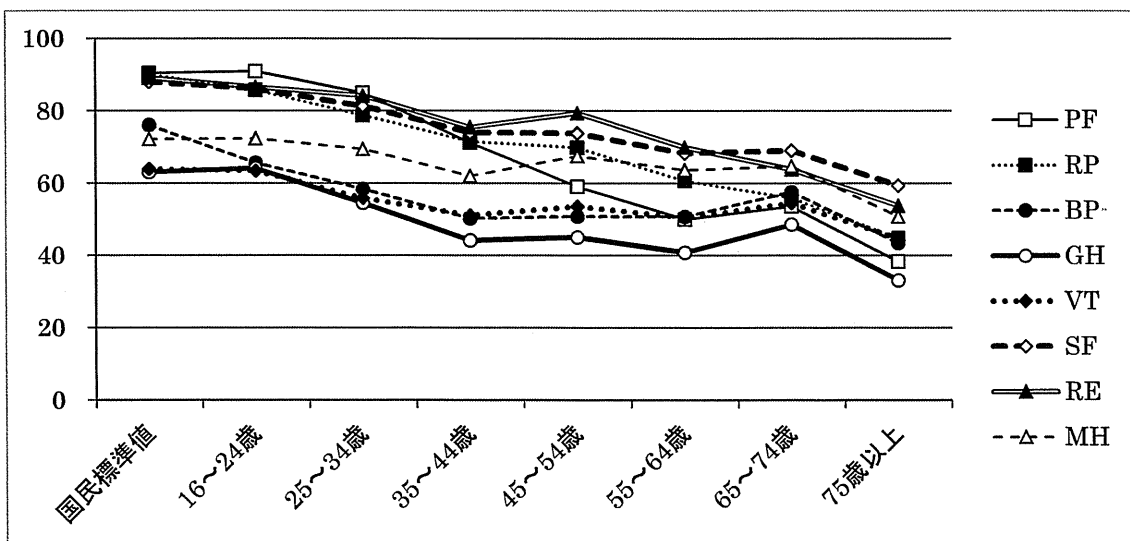


図5 年齢別のSF-36下位尺度と国民標準値(本調査)

いずれの尺度も年齢とともにスコアは下がってきているが、16-24歳は国民標準値と8つの尺度とも大きな差がなく、加齢とともにすべての尺度でスコアが低下している。16-24歳に対して、PFとGHは他の全年代で有意に低下、RPとSFは35歳以上の年代で有意に低下、BP、VTは35歳から64歳までの年代で有意に低下していた。REは35-44歳と55歳以上で有意に低下しており、MHは35-44歳と75歳以上のみに有意な低下がみられた。Trippoliらも年齢別のスコアを報告しており、それを図6に示す。

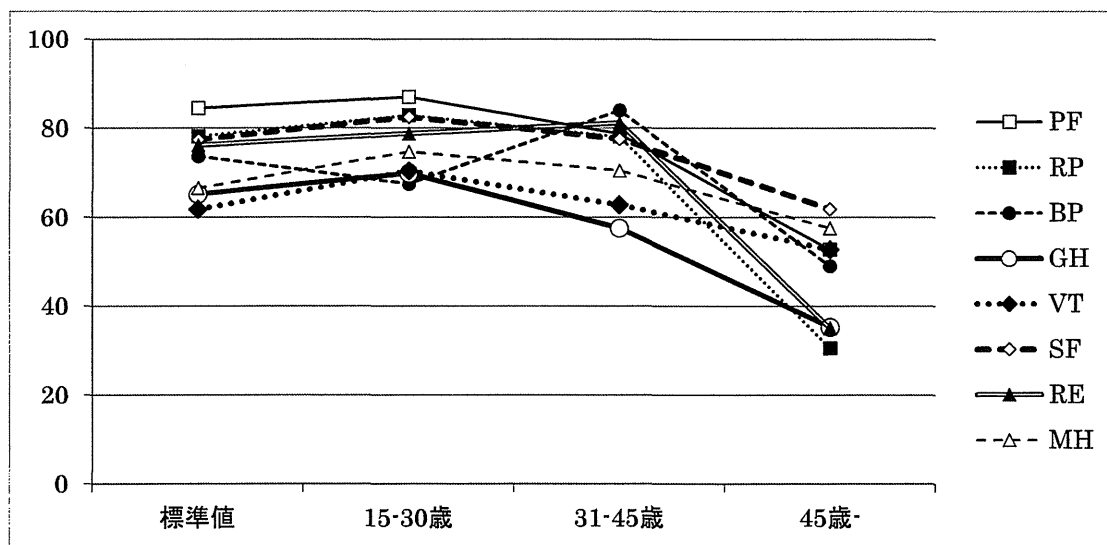


図6 年齢別のSF-36下位尺度と国民標準値(Trippoliら)

45歳以上で各尺度のスコアが低下しているが、15-30歳まではすべての尺度で標準値と近似したスコアになっており、45歳までの群も低下が少なく、本調査よりも年齢の高い群での低下が少ない。この違いは血友病治療の歴史の違いによるのではないだろうか。わが国でも早期からの予防投与が行われるようになったことで小児から若年者の関節症は減少してきており、国民標準と差がない16-24歳の世代が、今後も治療を継続することで健康関連QOLを高く維持できるのではないだろうか。

健康関連QOLは健常人でも年齢により変化することが知られており、年齢別標準値が算出されている。こちらでも本調査の年齢別標準値との差を、年齢別標準値に対する割合(%)で表すと図7のようになる。

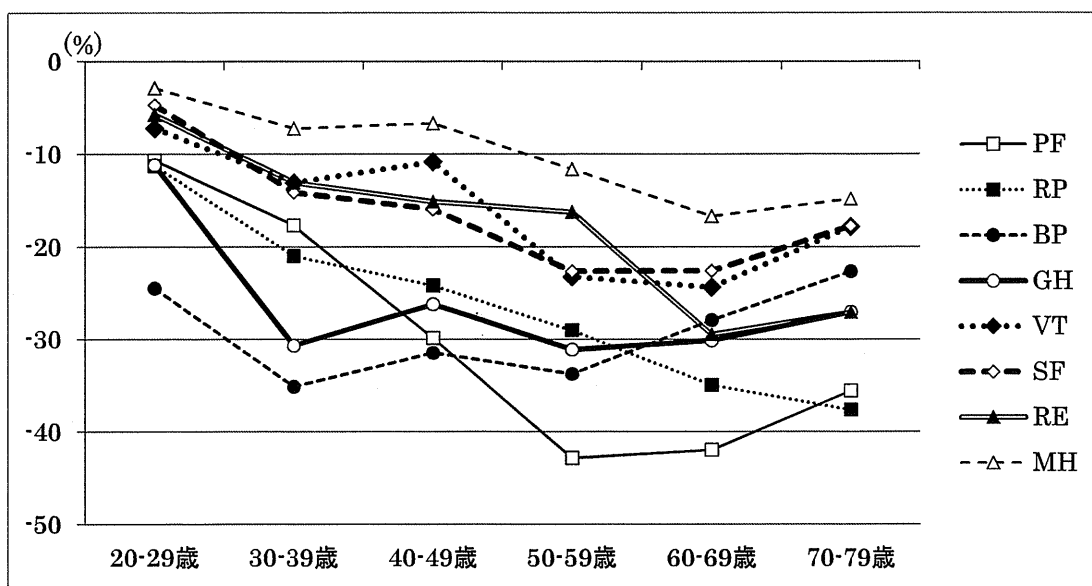


図7 同年代の年齢別標準値に対する差の割合

※年代区分を年齢別標準値に揃えたため図5とは年齢区分が異なる

20-29歳ではBP以外の尺度で同年代に対する低下が11.3%未満と小さい。PF、RP、VT、SF、RE、MHは年齢とともに低下している。BPは30-39歳が最も低下しており70-79歳は20-29歳よりも低下が少ないが、他の尺度よりも年代間の低下の差は少なく、いずれの世代でも疼痛が大きな問題だと分かる。

(4) 重症度別の比較

血友病の重症度は健康関連QOLに影響する因子とされており^{2,5,7,8,9)}、本調査でも軽症はすべての尺度で中等症・重症よりも有意に高くなっており、中等症と重症では有意な差がなかった。本調査における重症度別の値、Walshらの報告(軽症のみが対象)、Minersらの報告内の重症の値について、国民標準値または対照群との差を、国民標準値または対照群の値に対する割合(%)で表したものを表5、図8に示す。

表5 重症度別の国民標準値または対照群に対する差の割合(%)

	本調査 (重症)	本調査 (中等症)	本調査 (軽症)	Walshら (軽症)	Minersら (重症)
PF	-25.3	-21.2	-3.8	-8.9	-41.5
RP	-22.1	-19.3	-5.8	-10.5	-35.1
BP	-31.9	-26.5	-5.7	-7.5	-32.6
GH	-24.2	-24.7	-5.9	-17.9	-36.8
VT	-17.2	-15.6	-0.3	-6.0	-13.4
SF	-15.5	-15.3	-2.2	0.7	-22.2
RE	-13.2	-13.7	-2.4	-8.9	-12.9
MH	-8.7	-11.4	2.2	-5.1	-2.8

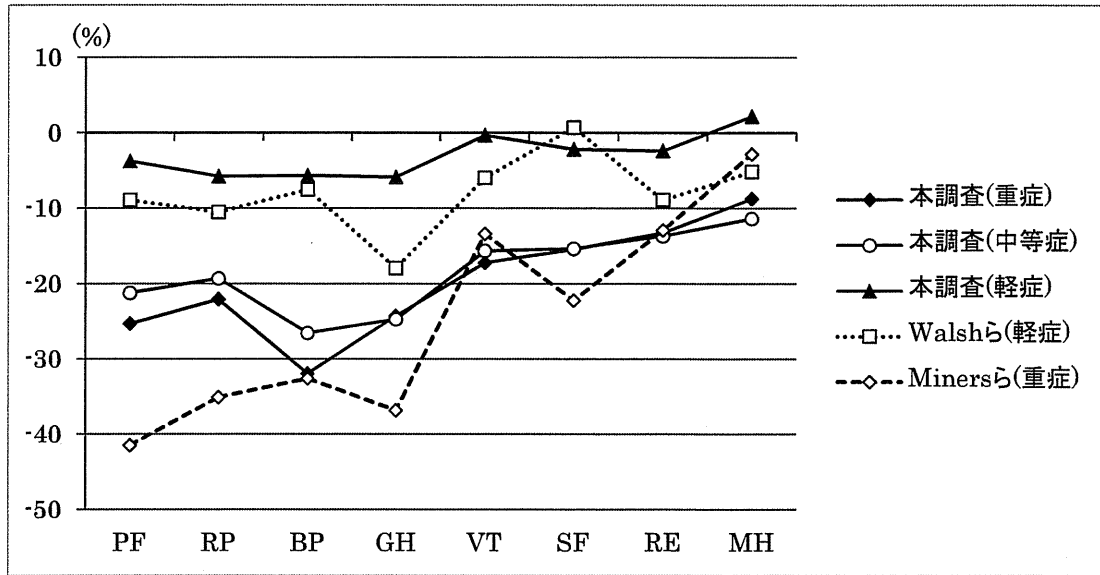


図 8 重症度別の国民標準値または対照群に対する差の割合

中等症における健康関連 QOL の低下は重症に近く、本調査の重症と中等症の PF、RP、BP、GH すべてが 20%以上低下しているのに対し、軽症の低下は 3.9%から 7.8%の範囲で、軽症に対して中等症、重症ともに 4 つの尺度すべてが有意に低下している。

同じ重症度で諸外国の報告と比較すると、軽症のみを対象とした Walsh らの報告では、PF、RP、BP の低下は 8.9%、10.5%、7.5%と本調査の軽症に近い値となっている。Miners らの報告の重症と本調査における重症の両群とも PF、RP、BP、GH が精神的側面の値よりも低下している。VT、SF、RE、MH といった精神的側面のスコアも中等症と重症はいずれも軽症よりも低下しているが、身体的側面のスコアに比べ低下は少ない。Carvalhosa らも重症血友病患者は軽症と比べ PF、RP、BP が有意に低下、中等症と比べても PF が有意に低下し、精神的側面のスコアは重症度では差がみられなかったと報告している。

軽症では身体的と精神的両側面とも少し低下、中等症と重症では更に低下しており、特に身体的側面の低下が大きいことが諸外国と共通の状況と言える。

(5) SF-36 に影響する因子

健康関連 QOL に影響する因子に諸外国と違いがあるのかを検討するため、SF-36 の尺度に影響を及ぼしていた因子を本調査と他の報告とで比較してみた。本調査において SF-36 の尺度と影響していた因子を表 6 に、これまでの報告でこれらの尺度に影響するとされた因子を表 7 に示す。

表 6 本調査において SF-36 のスコアに影響した因子と影響を受けた尺度

因子	影響を受けた尺度
年齢	すべての下位尺度
重症度	すべての下位尺度
関節症	PF、RP、GH、RE
出血頻度	すべての下位尺度 月 11 回以上の出血が有意に低下
HIV	PF、RP、BP、GH、VT、SF
HCV	すべての下位尺度
その他	インヒビター(PF)

表 7 各報告において SF-36 のスコアに影響した因子と影響を受けた尺度

因子	Walsh ら	Trippoli ら	Molho ら	Miners ら	Royal ら	Carvalhosa ら	Lindvall ら	Solovieva ら
年齢	有意差なし	MH 以外	PF、GH、VT、RE、GH	PF、RP			PF、RP	全て
重症度		VT、RE、MH、MCS		PF、RP、BP、GH、VT、SF		PF、RP、BP	PF	PF、RP、BP、GH
関節症	PCS、MCS		PF、RP、BP、RE			PF、RP、BP、GH、SF	PCS MCS はなし	
出血頻度	有意差なし	BP	PF、BP	有意差なし			PCS	
HIV		GH、VT、MH		有意差なし			有意差なし	
HCV	有意差なし						全て	
その他	心疾患(PCS)		家庭輸注開始時期(PF)		定期補充療法と On-demand 療法(PF、BP、GH)		インヒビター(PF)	

PCS : Physical Component Score 、 MCS : Mental Component Score

本調査および他の複数の報告でも加齢とともに多くの尺度が低下しており、年齢は健康関連 QOL に影響する大きな要因と言えよう。特に PF と RP は年齢との負の相関が認められた報告が多く、加齢と共に身体機能が低下することは国を超えて観察されることである。Walsh らは年齢では有意差がなかったとされるが、対象が軽症のみであり出血頻度も少なく関節障害も軽微なため年齢による身体機能への影響がでなかったのだろう。

重症度は、一部精神的側面のスコアへの影響も報告されているが、本調査と複数の報告で PF、RP、BP などの身体的側面のスコアに影響がみられており、年齢と重症度は身体機能への影響が大きな要因と言えるのではないだろうか。

Carvalhosa らは関節症の数と身体的側面のスコアおよび SF の間に、Walsh らは半定量的関節スコアと PCS、MCS 両者の間に負の相関があることを報告していた。一方、Lindvall らの報告では半定量的関節スコアと負の相関がみられたのは PCS のみで、MCS には有意な相関がみられなかった。Molho ら

の報告では関節痛の治療・装具使用・専門家の診療・関節に関連する入院のいずれかひとつでも必要な場合は PF、RP、BP、RE が有意に低下していた。本調査では、ひとつでも不自由を感じる関節があると各下位尺度のスコアが有意に低下しており、各報告の関節症の基準は異なっているものの、関節症と身体的側面の尺度の間に負の相関があることを示した報告が多く、関節症も身体機能に大きく影響する要因であるといえる。

Walsh らと Miners らの報告では出血頻度と有意な相関のある尺度はなかったが、他の 3 つの報告で身体的側面に関するいくつかのスコアと相関がみられている。いずれの報告でも精神的側面のスコアとは相関がみられておらず、出血頻度によりすべての尺度で有意差がみられた本調査とは異なっている。

HIV 感染については、Trippoli らの報告に GH、VT、MH との相関がみられるが、Miners らと Lindvall らの報告では相関はみられなかった。Lindvall らは HCV 感染と 8 つの尺度の間に有意な相関があったとしている。

これまでの報告と比べ本調査では多くの下位尺度で血友病に関する因子との間に相関がみられた。こうした違いは対象群の違いが影響しているのかもしれない。本調査は全国調査を目的として行われており、調査人数・対象エリア・患者条件が他の報告よりも広く、患者背景に多くの要因が含まれることで違いがでたのかもしれない。また、我が国における血友病の診療体制が影響しているのかもしれない。我が国では血友病の包括診療を目的としてセンター化された施設が少なく、血友病に詳しい内科医または小児科医のいる医療施設（その中の一診療科）に通院するケースが多い。こうした施設では他診療科の診察を受けることが難しく、主治医の専門分野以外の診療はかなり遠方の医療施設を受診しなくてはならないケースも多い。これまで血友病患者の健康関連 QOL の報告がある国ではセンター化された診療施設が整備されている国が多く、こうした血友病診療体制が健康関連 QOL に影響している可能性がある。定期補充療法の開始タイミングも日本よりも早い年齢で開始されている国も多い。日本においても一次定期補充療法が行われつつあること、包括医療を目的とした医療施設が増えてきていることなどから、今後は諸外国と同じようになるかもしれない。

まとめ

今回行った全国調査で得られた SF-36 の結果とこれまで報告されている諸外国の報告とを比較した。対象となった群の重症度が似ていれば、いずれの報告でも近似した結果であり、我が国における血友病患者の健康関連 QOL は今回比較した国と違いがあるとは言えなかった。また、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 のほうが障害されることも諸外国に共通してみられた。さらに、重症度が軽症の群と年齢が若い群では、国民標準値と変わらないことも報告のあった国で同じであった。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していた本調査とは異なっていた。

SF-36 に影響していた因子を検討すると、年齢・重症度・関節症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報告から共通して得られた結果である。

参考文献

- 1) Walsh M, Macgregor D, Sstuckless S, Barrett B, Kawaja M, Scullys M-F. Health-related quality of life in a cohort of adult patients with mild hemophilia A. *J ThrombHaemost* 2008; 6: 755-61
- 2) Trippoli S, Vaiani M, Linari S, Longo G, Morfini M, Messori A. Multivariate analysis of factors influencing quality of life and utility in patients with hemophilia. *Haematologica* 2001; 86: 722-28
- 3) Royal S, Schramm W, Berntop E, Giangrande P, Gringeri A, Ludlam C, Kroner B, Szucs T. Quality-of-life differences between prophylactic and on-demand factor replacement therapy in European haemophilia patients. *Haemophilia* 2002; 8: 44-50
- 4) Molho P, Rolland N, Lebrun T, Dirat G, Courpied JP, Crougths T, Duprat I, Sultan Y, The French Study Group. Epidemiological survey of the orthopaedic status of severe haemophilia A and B patients in France. *Haemophilia* 2000; 6: 23-32
- 5) Miners AH, Sabin CA, Tolley KH, Jenkinson C, Kind P, Lee CA. Assessing health-related quality-of-life in individuals with haemophilia. *Haemophilia* 1999; 5: 378-85
- 6) Carvalhosa AM, Henrard S, Lambert C, Hermans C. Physical and mental quality of life in adult patients with haemophilia in Belgium: the impact of financial issues. *Haemophilia* 2013; 1-7
- 7) Lindvall K, Macknsen S, Berntorp E. Quality of life in adult patients with haemophilia – a single centre experience from Sweden. *Haemophilia* 2012; 18: 527-531
- 8) Solovieva S. Clinical severity of disease, functional disability and health-related quality of life. Three-year follow-up study of 150 Finnish patients with coagulation disorders. *Haemophilia* 2001; 7: 53-63
- 9) 福原俊一ら SF-36v2 日本語版マニュアル NPO 健康医療評価機構、京都、2004

〔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

全体的健康感のスコアは、高い値は健康状態が非常によいことを表し、逆に低い値は健康状態がよくなく、徐々に悪くなっていく状況を反映するとされている。SF-36 の下位尺度を 2 つのサマリースコア PCS と MCS に集約することについては、日本人を対象とした調査においては問題があることが指摘されている。そこで、今般の研究ではサマリースコアを算出していない。この意味において、GH 尺度は SF-36 の下位尺度の 1 つではあるが、健康状態についての包括的な指標としてとらえ、諸外国との比較検討を行った。GH のスコアの諸外国の参照値については、表 8 の 7 つの文献からの報告値を用いることとした。これらは本報告書の「SF-36 の他国報告との比較」のところで参照した文献と多くが重複しているが、ここでは便宜的に発表年代順に①-⑦の参照番号により引用する（表 8）。

表 8 GH スコアの比較に用いた報告の一覧

参照番号	実施国	集計対象	重症度	出版年	備考
①	イギリス	血友病 A/B	重症*	1999	単一施設
②	フランス	血友病 A/B	重症	2000	多施設共同
③	イタリア	血友病 A/B	重症・中等症・軽症	2001	単一施設
④	EU	詳細不明	重症および中等症	2002	多施設共同
⑤	オランダ	血友病 A/B	重症および中等症	2005	単一施設
⑥	イギリス	血友病 A/B	重症・中等症・軽症	2009	登録された多施設
⑦	ドイツ	血友病 A/B	重症および中等症	2011	単一施設
	日本	血友病 A/B	重症		登録された多施設

*論文全体としては中等症および軽症も集計している

日本のデータについては、今般収集された全データの中から、血友病 A および血友病 B の重症例 392 例（血友病 A：341、血友病 B：51）を抽出して用いた。データの個体数が大きいので、Shapiro-Wilk 検定では正規性は否定されてしまうが(P=0.003)、Kolmogorov-Smirnov 検定では分布の正規性は否定されなかった(P=0.08)。またヒストグラムの形状にも顕著な歪みはみられなかった。そこで、GH の値の諸外国との比較においては、平均値±SD による表示や解釈にも意味があると考え、これを用いた。

表 9 各報告における平均年齢、対象者数、および GH スコアの値

参照番号	平均年齢	対象者数	GH スコアの平均値±SD	実施国
①	37.6±14.1	91	46.8±24.7	イギリス
②	23±3.3	116	59.3±23.1	フランス
③	38.7±15.4	56	55.2±25.2	イタリア
④	35.8±13.6	Prophylaxis 219 On demand 590	62.1±33.6* 53.5±36.4*	EU
⑤	28.7±11.5	96	71±21	オランダ
⑥	49.5±12.8	209	41.8±23.7	イギリス
⑦	43±11	36	51.3±21.3	ドイツ
	40.1±14.6	391	47.2±23.0	日本

*報告された SE を SD に変換した値

7つの文献に報告された GH のスコアを平均値±SD の形式にして並べると、図 9 に示すような状況となった。

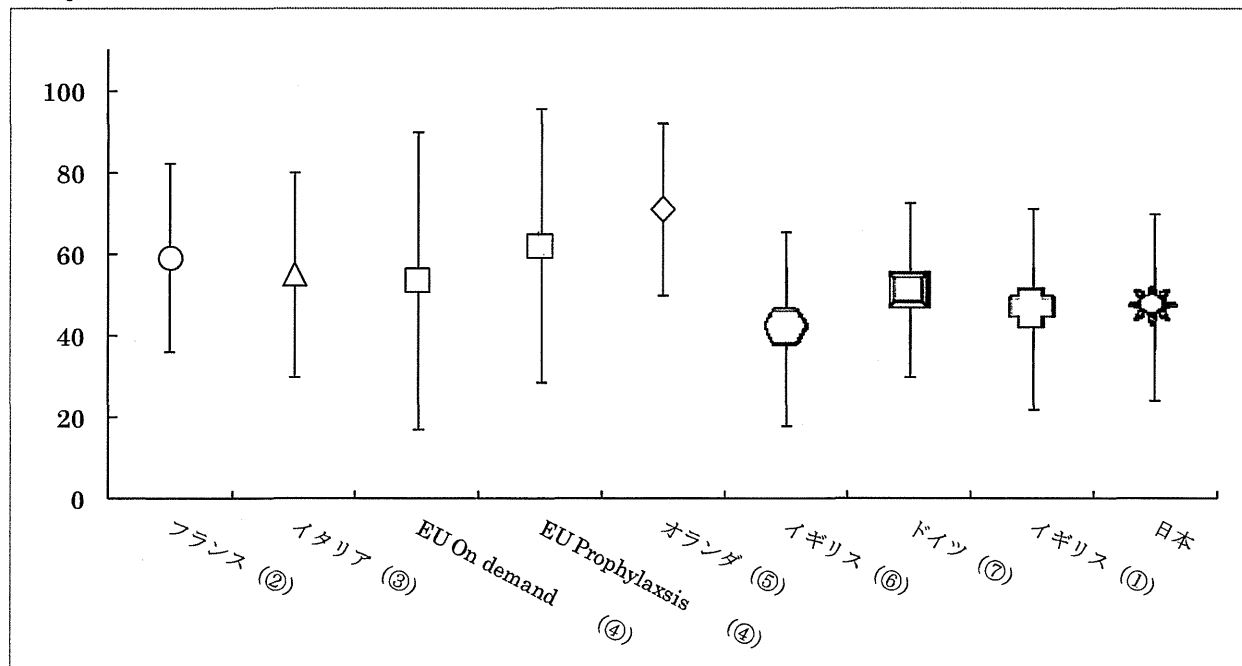


図 9 GH (全体的健康感) スコア

それぞれの報告において、年齢分布や重症度分布は若干異なり、特にオランダ (参照⑤) とフランス (参照②) の患者の平均年齢はかなり低い (表 8)。また、図 9 のイタリア (参照③) およびイギリス (参照⑥) の集計では、軽症型の血友病患者がそれぞれ 16% および 11.5% 含まれている。他の報告では、軽症例は含まれておらず、重症あるいは重症と中等症の患者が集計されている。

このように、患者背景が異なっていることを考慮しつつ図 9 を見ると、本邦の GH スコアに関する平均値±SD の値域は、オランダ (参照⑤) を除く諸外国の報告におけるその値域と大きな差異はないといえよう。

図 9 に示した報告の中で、集計対象者の平均年齢が日本と近いのがイギリス (参照①) とイタリア (参照③) の報告であるが、特にイギリスの報告 (参照①) については重症血友病についての集計を図 9 にプロットしてあり、この意味において集計対象者の背景が最も類似しているものである。このイギリスの報告による GH の値を日本と比較したところ、統計学的な有意差はなかった ($P>0.05$)。

一方、オランダ (参照⑤)、EU (参照④)、およびフランス (参照②) からの GH のスコア平均は、日本の値よりもかなり高い。これの主たる背景は、この 3 ケ国の集計では、集計対象となった患者の平均年齢がかなり低く、その結果 10 点を超えるような平均値の差が現れたものと考えられる。

年齢層を合わせて比較できる例として、年齢を 3 つに区分して集計していたイタリア (参照③) と本邦のデータとの比較を図 10 に示した。

年齢区分の上昇にしたがって GH スコアが低下する傾向や、対応する平均値、SD の大きさには大きな差異は見られなかった。しかし、イタリアにおいては 3 つの年齢群による GH スコアの下降が直線的な形状に近いのに対し、日本の場合には 31-45 歳群でかなり低下し、45 歳以上の群と大きな差がない状況

になっていた。このことに対応するように、31-45歳の群における本邦のGHスコアは、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であった($P<0.05$)。これは、イタリアの集計には中等症と軽症の血友病も含まれているせいかも知れないが、その他の要因は不明である。

他の年齢群においては、日本とイタリアの平均値の間に統計学的な有意差は見られなかった。

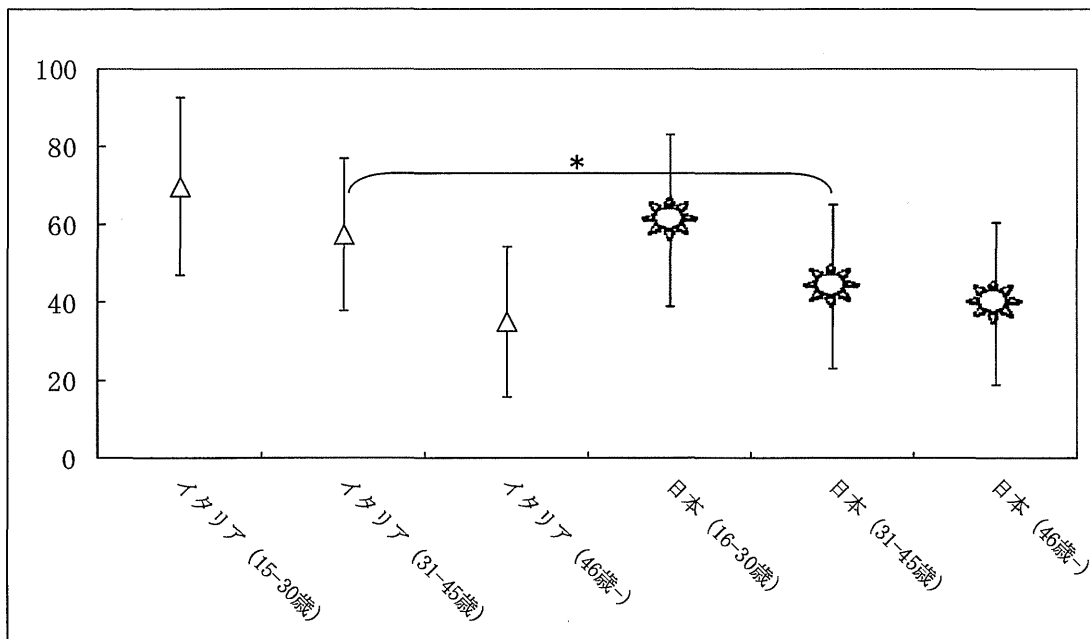


図 10 年齢群別 GH スコアの比較 (日本とイタリア)

報告の中には HIV 感染例を集計したものもみられた。今般の諸報告では、集計対象となっている患者の背景に統一的な基準がないので、日本の値との比較に正確な意味付けをすることはできないが、HIV 感染例では年齢的な背景や日頃の HIV 感染に対する治療の状況に類似性があると考えられる。そこで、図 11 のような比較をおこなった。

図 11 では、イタリア (参照③) および EU (参照④) の患者について報告された HIV 感染例における GH スコアの値を示した。図 11 においては、定期補充療法をしている EU の患者において GH のスコア平均が最も高い状況となっている。当該報告では定期補充療法の有用性が主張され、GH を含む複数の SF-36 下位尺度において統計学的な有意差が見出されていたが、HIV 感染例においては VT 尺度以外に有意な差はなかったと報告されている。

図 11 におけるすべての報告値と日本の平均値とを比較したところ、統計学的有意差が検出されるような差異はみられなかった($P>0.05$ (比較の多重性補正後))。

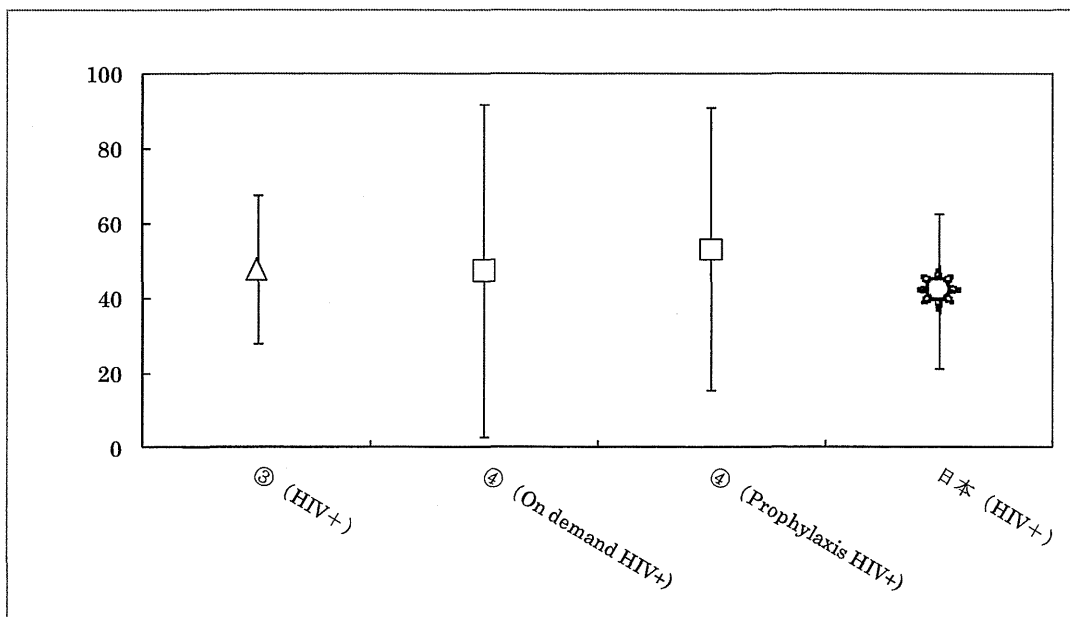


図 11 HIV 感染例における GH スコアの比較

既に記したように、今般集めた諸外国からの報告では、集計対象となっている患者の背景に共通の基準がないので、比較検討の総括を安易に行うことは危険であろう。しかし、少なくとも GH スコアの平均値±SD の値域については、同様の年齢層においては顕著な差異はなかった。

また、昨年度の日本の集計結果と同様に、他の国においても GH スコアは年齢に依存し、最若年層で高い値になり、高齢になるほど低くなっていく傾向であった。

さらに、多くの報告において、集計した血友病患者と一般健常人とを比べると、血友病患者の値がより低かったと述べてられており、これは昨年度の日本の集計結果と同じ状況であった。

以上のことから、日本のデータにおいて昨年観察された、若い世代において GH スコアが高い値を示す傾向は他の国々でも同様であった。その要因が定期補充療法の普及によるものであるのか、また、現在高い値を示す年齢層の患者においては、今後も高い値が維持されていくのか、調査や観察を継続していくことが重要であろう。

参照番号と引用文献との関係

- ① Miners AH, Sabin CA, Tolley KH, Jenkinson C, Kind P, Lee CA. Assessing health-related quality-of-life in individuals with haemophilia. *Haemophilia* 1999; 5: 378-85
- ② Molho P, Rolland N, Lebrun T, Dirat G, Courpied JP, Croughs T, Duprat I, Sultan Y, The French Study Group. Epidemiological survey of the orthopaedic status of severe haemophilia A and B patients in France. *Haemophilia* 2000; 6: 23-32
- ③ Trippoli S, Vaiani M, Linari S, Longo G, Morfini M, Messori A. Multivariate analysis of factors influencing quality of life and utility in patients with hemophilia. *Haematologica* 2001; 86: 722-28
- ④ Royal S, Schramm W, Berntop E, Giangrande P, Gringeri A, Ludlam C, Kroner B, Szucs T. Quality-of-life differences between prophylactic and on-demand factor replacement therapy in European haemophilia patients. *Haemophilia* 2002; 8: 44-50

- ⑤ Fisher K, van der Born, JG, Mauser-Bunschoten, EP, Roosendaal G, van den Berg HM. Effects of haemophilic arthropathy on health-related quality of life and socio-economic parameters. *Haemophilia* 2005; 11: 43-48.
- ⑥ Elander J, Robinson G, Mitchell K, Morris J. An assesment of the relative influence of pain coping, negative thoughts about pain, and pain acceptance on health-related quality of life among people with hemophilia. *Pain* 2009; 145: 169-175.
- ⑦ Hilberg J, Czepa D, Freialdenhoven D, Boettger MK. Joint pain in people with hemophilia depends on joint status. *Pain* 2011; 152: 2029-2035.

〔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

我が国でも、過去に慢性疾患患者の健康関連 QOL を SF-36 により評価し解析した結果が、しばしば報告されている。SF-36 の評価は、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、日本国民標準との差が明確に示され結果の解釈を容易にするため、日本国内の SF-36 を用いた調査報告の多くは、国民標準値を用いたスコアリングが用いられている。本項では国民標準値にて換算したスコアリング（〇〇・N と表示）を用いて検討した。

ここでは、本調査から導かれた血友病患者の結果と他疾患で公表されているデータを用いて、SF-36 の 8 つの下位尺度について血友病患者と他の疾患で比較した。その際、血友病患者においては重症度別に QOL の相違がみられ、さらにインヒビター保有患者は、特に QOL が悪化していると考えられるため、血友病患者を重症度別とインヒビター保有者に群分けを行い解析した。

(1) 血友病患者の重症度別の SF-36 を用いた評価

本項における解析対象の血友病患者は 16 歳以上の血友病 A および B 両方を全体 670 名とし、さらにその集団で①インヒビター患者 28 名、②重症 373 名、③中等症 149 名、④軽症 73 名に亜分類した。なお、重症度が不明あるいは空欄の患者は亜分類の対象から除外した。まずは表 10、図 12 に血友病患者および亜分類の下位尺度を示す。

血友病患者全体としては、全般的に下位尺度の低下がみられたが、他の指標に比べ身体に関する下位尺度のスコアである PF・N、RP・N、BP・N の低下が大きかった（表 10、図 12）。

軽症血友病患者における下位尺度は国民標準値とほとんど差がみられなかった。中等症と重症の比較ではほとんど差がみられなかった。インヒビター患者は、血友病患者全体と比較しても、VT・N、MH・N 以外の下位尺度はすべて著明に低く、特に PF・N、RP・N は血友病患者全体と比較しても著しく低かった。

表 10 SF-36 下位尺度（国民標準値に基づいた点）

	PF・N	RP・N	BP・N	GH・N	VT・N	SF・N	RE・N	MH・N	n
血友病全体	37.0	40.7	41.3	41.7	46.2	44.2	45.1	47.0	670
軽症	49.6	48.1	48.9	47.5	50.8	49.8	50.0	51.1	73
中等症	38.5	41.4	41.9	41.0	46.0	43.7	44.8	45.9	149
重症	35.8	40.0	40.1	41.2	45.5	43.6	45.0	46.9	373
インヒビター	18.7	32.2	37.3	36.5	45.7	40.4	38.8	47.9	28

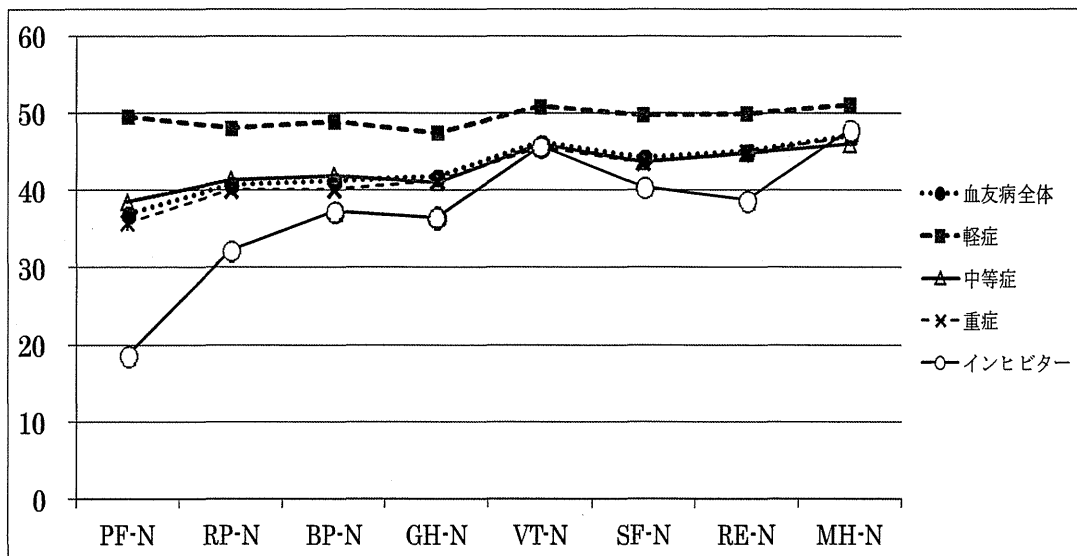


図 12 SF-36 下位尺度 (国民標準値に基づいた点)

(2) 血友病患者と慢性心不全患者との比較

他疾患との比較で、まずは一般的な疾患である慢性心不全と検討した。澤崎ら⁷⁾が慢性心不全患者の SF-36 による QOL 評価を、AHA/ACC (American Heart Association / American College of Cardiology) ガイドライン 2005 のステージ別に報告しており、この結果を用いて比較し図 13 に示した。また、表 11 に AHA/ACC ガイドライン 2005 のステージ分類と対象となった症例数を示した。

表 11 AHA/ACC ガイドライン 2005 のステージ分類と解析症例数

ステージ A (n=107)	危険因子を有するが、心機能障害がない
ステージ B (n=286)	無症状の左室収縮機能不全
ステージ C (n=114)	症候性心不全
ステージ D (n=148)	治療抵抗性心不全

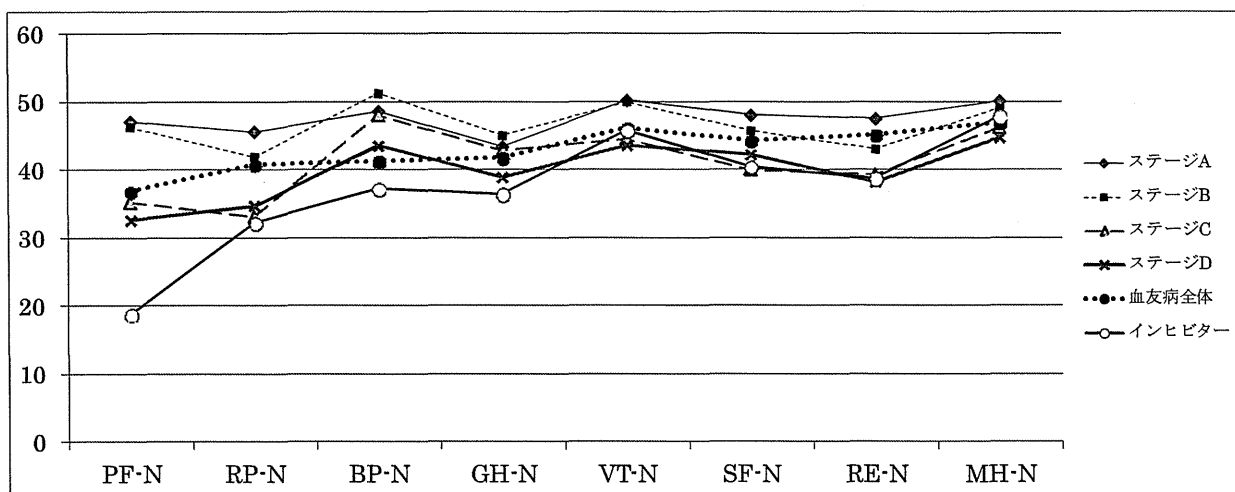


図 13 AHA/ACC ガイドライン 2005 のステージ別の下位尺度と血友病患者の比較

澤崎ら¹⁾の報告では、慢性心不全患者の QOL は、ACC/AHA ガイドライン 2005 に基づくステージ分類で A、B 群から C、D 群への進行に伴い悪化しており、A と B 間、C と D 間にはそれぞれ有意差は認められなかった。

図 13 に示すように本調査での血友病患者全体の下位尺度は、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。すなわち、血友病患者全体の下位尺度は慢性心不全の無症状患者よりは低く、有症状患者よりは高かった。

一方、インヒビター保有血友病患者は身体機能 (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ステージ D の心不全患者と比べても著しく低いことが示された。

(3) 血友病患者と特定疾病患者との比較

三徳ら²⁾は、「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服事業による特定疾患の疫学に関する研究」の一環として、2003 年までに 32 疾患 2100 名についての SF-36 を用いた調査を行った結果を分析し報告している。この結果を用いて血友病患者と特定疾患を比較した。

特定疾患の系統分類に基づく疾患群として、免疫系疾患、神経・筋疾患、血液系疾患、皮膚・結合組織疾患、その他と群分けをし、血友病患者全体およびインヒビター患者と比較した。

表 12 特定疾患と血友病患者の下位尺度

	PN-N	RP-N	BP-N	GH-N	VT-N	SF-N	RE-N	MH-N	n
免疫系疾患	38.0	40.1	40.2	37.7	41.4	31.8	42.2	42.2	153
神経・筋疾患	24.8	36.9	41.6	37.4	38.9	33.8	38.9	38.8	1560
血液系疾患	40.4	41.1	42.2	40.8	44.2	32.3	42.1	45.0	53
皮膚・結合組織疾患	36.6	40.5	44.0	38.7	42.2	32.6	44.3	44.5	65
その他	32.6	40.1	40.6	41.0	44.3	32.3	42.6	44.0	149
血友病全体	37.0	40.7	41.3	41.7	46.2	44.2	45.1	47.0	670
インヒビター	18.7	32.2	37.3	36.5	45.7	40.4	38.8	47.9	28

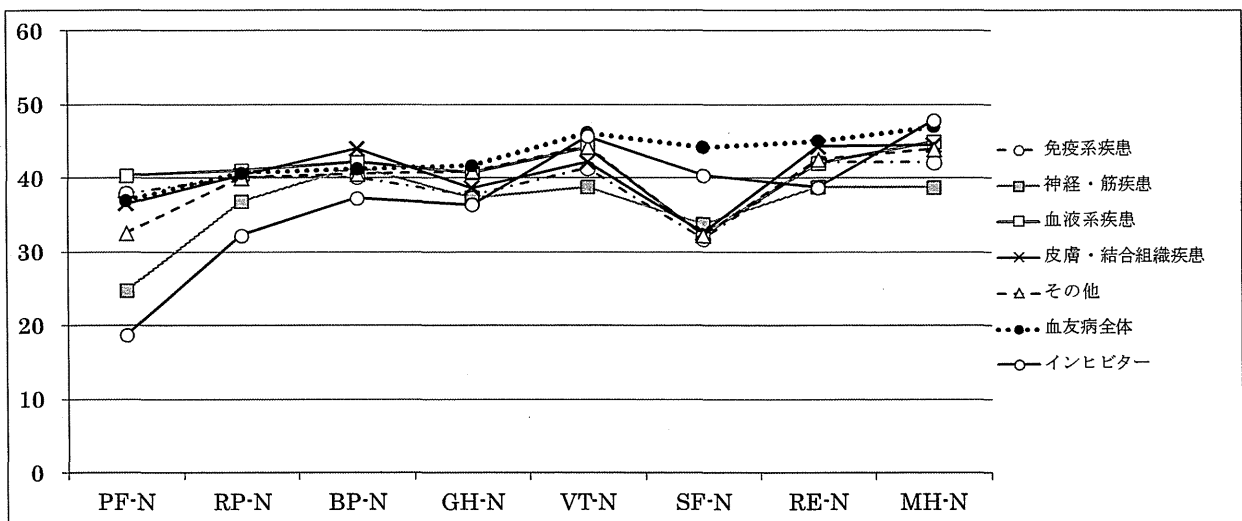


図 14 特定疾患と血友病患者の下位尺度比較

血友病患者全体として、他の特定疾患同様に全般的に下位尺度の低下がみられたが、特にその中でも PF-N、RP-N、BP-N といった身体に関する下位尺度の低下が他疾患と比較しても大きかった。とりわけインヒビター患者では、さらに下位尺度が低下しており、PF-N、RP-N、BP-N といった身体に関する下位尺度に特に著明な低下がみられた。

血友病患者ではインヒビター保有者であっても VT-N、SF-N、MH-N の下位尺度の低下は比較的小さく、他疾患との比較では、活力、社会生活機能、心の健康は軽度にとどまっていた。

考察

血友病患者においても他の疾患同様、下位尺度の低下がみられる。特に特定疾患に比べ身体に関する下位尺度である PF、RP、BP の低下が大きくなっている。これは関節内などの出血そのものによる機能低下と血友病性関節症による慢性障害に起因していると考えられる。この傾向は特にインヒビター患者において著しい。

図 14 に示される下位尺度のパターンをみると血友病患者は神経・筋疾患の傾向に類似している。特にインヒビター患者においては特に PF、RP、BP の低下が顕著で、著しく身体的 QOL が障害されていることが示唆される。

その一方で、活力、社会生活機能、心の健康の下位尺度の低下が他疾患と比較して軽度であるのは、血友病は未だ完治は困難な疾病ではあるが、補充療法やバイパス療法といったある程度は確立した治療法があり、在宅自己注射によって通院などで日常生活や社会活動に支障を来すことが少なくなっているからと考えられた。

まとめ

今回の全国調査の SF-36 の結果を他疾患と比較して考察をした。血友病患者においては、他疾患と比較しても精神関連スコアより身体関連スコアである PF、RP、BP の低下が目立った。軽症患者は健常者スコアとほとんど差はなく、QOL はそれほど障害されていないようであった。しかし中等症と重症患者はほぼ同等に身体機能を中心として QOL が障害されている。特にインヒビター患者の PF、RP、BP の低下が一層目立っており、インヒビター患者の QOL は著しく障害されていることが裏付けられた。

血友病は未だ完治は困難な疾病ではあるが、精神関連スコアの下位尺度の低下が比較的軽度であるのは、在宅自己注射で自己管理がある程度可能であり、家庭でも一定の役割を持ち社会参加も可能になっていることによると考えられた。

参考文献

- 1) 澤崎文子、柴山健三、竹松百合子、大久保 紀江、一柳美稚子、宮下照美、中山奈津紀、小寺直美、山田智恵、長谷部ゆかり、倉田 亮子、石井潤一：慢性心不全患者の Quality of Life 評価 ACC/AHA ガイドラインステージで分類した患者群間の比較： *Journal of Cardiology*, 50(4), 253-258. 2007
- 2) 三徳和子、松田智大、新城正紀、眞崎直子、平良セツ子、丹野高三、藁輪眞澄、坂田清美難病疾患患者における包括的 QOL の特徴と類似点： *川崎医療福祉学会誌*, 17(2), 333-341. 2004

〔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

平成 25 年度の血液凝固異常症の QOL に関する研究報告書において、16 歳以上の凝固異常症のアンケートに回答頂いた全体を対象として解析を行った (以下全体群)。その結果では、ほとんどの因子が患者 QOL に影響していた。この理由として、年齢、重症度、治療状況などが他の因子に大きく影響していると推測された。そこで今回の解析では、治療対象となる血友病患者の大多数を占めるとされる重症もしくは中等症の血友病 A を抽出 (以下抽出群) して、各因子の QOL への影響を前回と同様に全体での解析を行った。なおこの抽出群にはアンケート全体の 51% が含まれる。そしてこのように患者背景を統一した上で、関節内出血の有無と定期補充療法の有無でそれぞれ 2 群に分けて、さらに QOL への影響を解析した。

対象となる QOL の 3 項目 (PF、RP、BP) とアンケート項目の全体解析の p 値を表 13 に示した。P 値が 0.05 未満を有意に差があるとして、有意差のあった因子 ($p < 0.05$) を青字で、有意差のなかった因子 ($p \geq 0.05$) を黒字で示した。また全体群と抽出群で有意差に違いが出た因子を灰色枠とした。全体群、抽出群とも有意差を示した因子は 53 因子、全体群で有意差を示し抽出群で有意差を示さなかったのは 21 因子、そして全体群では有意差を示さなかったが、抽出群で有意差を示したのは 3 因子であった。解析対象を限定することで、多くの因子で有意差がなくなったが、依然多くの因子で QOL への強い影響が見られた。その一方で、抽出群で有意差が新たに認められた 3 因子は、血縁患者の理解と日常役割身体機能、近一ヶ月の製剤投与回数と身体機能、そして日常役割身体機能であった。特に近一ヶ月の製剤投与回数は 2 つの QOL に影響していることから、投与回数を減らすことが QOL につながると考えられた。しかし投与回数は関節内出血が多いために増えているのか、定期補充を行っているために増えているのか、この解析では推測できない。そこで定期補充と関節内出血の有無について、アンケート項目と QOL について解析を行った。

(1) 関節内出血があると答えた患者における定期補充療法の影響 (A vs C: 表 14-00)

関節内出血がある患者群で定期補充療法が有意な影響を与えていた調査項目は 3 項目 (輸注回数: 表 14-10、関節手術の既往: 表 14-17、HIV 感染: 表 14-20) であった。平均輸注回数は定期補充療法を行っていない患者が 4.9 回であるのに対し、定期補充療法を行っている患者が 11.8 回と有意に多いにも関わらず、近一ヶ月の総出血回数と関節内出血回数に有意な差がないことから、定期補充療法の実施方法に問題がある可能性が推測された。関節手術の既往に関しては、定期補充を行っている患者での手術既往が多く、関節の状態が悪い患者の定期補充率が高率であることが示唆され、また、術後治療や手術入院期間中の止血教育も関連しているかもしれない。

(2) 関節内出血がないと答えた患者における定期補充療法の影響 (B vs D: 表 14-00)

関節内出血がない患者群で、定期補充療法が有意な影響を与えていた調査項目は 5 項目 (輸注回数: 表 14-10、ADL に不自由のある関節の有無: 表 14-11、ADL に不自由のある肘関節の有無: 表 14-14、関節手術の既往: 表 14-17、QOL の身体機能: 表 14-22) であった。平均輸注回数は定期補充療法を行っていない患者が 3.6 回であるのに対し、定期補充療法を行っている患者が 10.6 回と有意に多いにも関

ならず、近一ヶ月の総出血回数と関節内出血回数に有意な差がないことから、出血がなく定期補充を行っていない患者は、出血自体が元来少ない患者であることが示唆された。ADLに不自由がある関節と回答した患者は、定期補充療法を行っている患者が多く、特に肘関節が不自由であると回答した患者も定期補充療法を行っていた。また関節手術の既往も定期補充療法を行っている患者に多かった。さらにQOLの身体機能（PF）についても定期補充療法を行っていない患者が82.7点と、行っている患者の70.1点と比べて良好であった。このことから定期補充療法を行わず関節内出血がない患者とは、定期補充療法を行わなくとも関節出血も含めて生理的な出血も少なく、関節機能が保たれADLに不自由を感じる身体機能障害がない患者群であることが推測された。

(3) 定期補充を行っている患者における関節内出血の状況（A vs B:表 14-00）

定期補充療法を行っている患者群で関節内出血に有意な影響を与えていた出血回数を除く調査項目は6項目（ADLに不自由のある関節の有無：表 14-11、ADLに不自由のある足関節の有無：表 14-12、ADLに不自由のある肘関節の有無：表 14-14、QOLの身体機能：表 14-22、日常生活機能：表 14-23、体の痛み：表 14-24）であった。これらすべての比較の結果は、定期補充をしていながら関節内出血が防止できていない患者では、関節症で不自由を強く感じQOLの点数が低い結果となっていた。ここでも改めて定期補充療法の実施方法に問題がある可能性が示唆された。

(4) 定期補充を行っていない患者における関節内出血の状況（C vs D:表 14-00）

定期補充療法を行っていない患者群で関節内出血に有意な影響を与えていた出血回数を除く調査項目は8項目（ADLに不自由のある関節の有無：表 2-11、ADLに不自由のある足関節の有無：表 14-12、ADLに不自由のある膝関節の有無：表 14-13、ADLに不自由のある肘関節の有無：表 14-14、ADLに不自由のある股関節の有無：表 14-16、QOLの身体機能：表 14-22、日常生活機能：表 14-23、体の痛み：表 14-24）であった。これらすべての比較の結果は、定期補充をしなくとも関節内出血がない患者では、関節症で不自由を感じることはなくQOLの点数が高い結果となっていた。やはりここでも、定期補充療法を行わず関節内出血がない患者とは、定期補充療法を行わなくとも関節出血も含めて全般的な出血も少なく、関節機能が保たれADLに不自由を感じる身体機能障害がない患者群であると推測された。

(5) 定期補充療法実施と関節内出血状況による4群でのQOL評価（図 15）

QOLに注目して定期補充療法の実施状況と関節内出血状況で4つの群に分けてみると、出血のない患者で有意にQOL点数は良好であり、有意差は見られないが定期補充療法を行っていない患者で点数が良好であった。この傾向から、身体機能に関するQOLに最も影響するのは関節内出血であることが示唆された。その治療として現在行われている定期補充療法では身体機能に関するQOLを有意に向上させるまでの効果は発揮されていないと考えられた。

以上の解析から、関節内出血はADLやQOLに悪影響を強く及ぼすことが推測された。また定期補充療法がADLやQOLに好影響を与えているとの結果は得られず、むしろ悪影響を与えている可能性も示唆する結果となった。しかしこの解析結果に、ある特徴的な患者群が強く影響を与えた可能性があった。それは定期補充療法を行っているが止血管理が不十分で止血が予防できていない患者群であり、その数は約半数を占めていた。そのため、今回の調査において定期補充療法がQOLに与える影響について言及することは難しい。

したがって、身体機能に関するQOLを改善・向上させるためには、関節内出血を防止することが最も