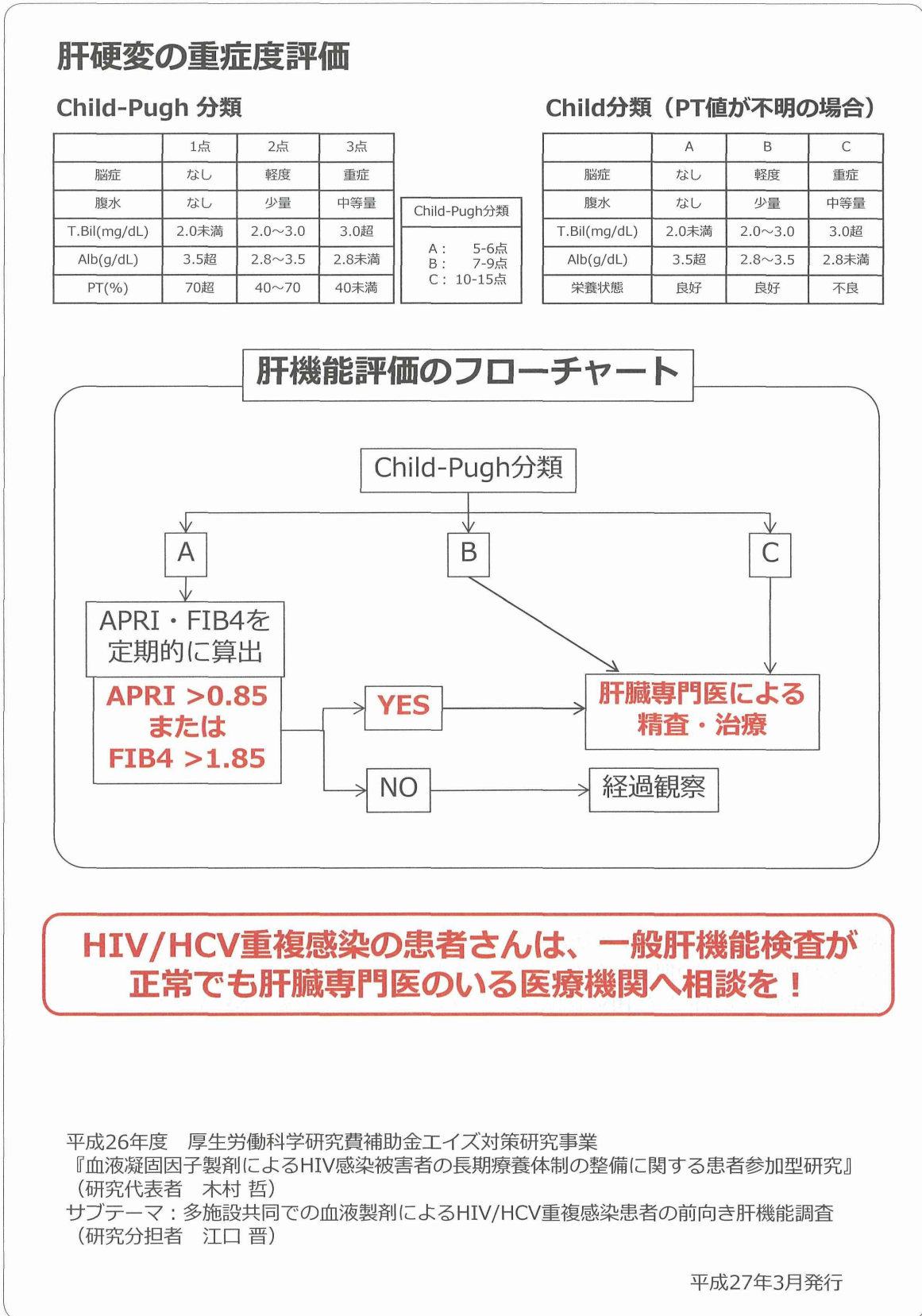


- 2) 夏田孔史、他 肝細胞癌治療切除症例における  
 予後予測因子としての非侵襲的肝線維化イン  
 デックスの有用性 日本外科学会定期学術集  
 会

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）  
 なし

図1b



**HIV/HCV重複感染の患者さんは、一般肝機能検査が正常でも肝臓専門医のいる医療機関へ相談を！**

平成26年度 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業  
 『血液凝固因子製剤によるHIV感染被害者の長期療養体制の整備に関する患者参加型研究』  
 (研究代表者 木村 哲)  
 サブテーマ：多施設共同での血液製剤によるHIV/HCV重複感染患者の前向き肝機能調査  
 (研究分担者 江口 晋)

平成27年3月発行

## HIV/HCV 重複感染例における治療基盤の構築

研究分担者

四柳 宏 東京大学 感染症内科

研究協力者

湯永 博之 国立国際医療研究センター エイズ治療研究開発センター

大岸 誠人 東京大学 医学部

### 研究要旨

HIV・HCVに重感染した血友病患者に対するC型慢性肝炎の治療は患者の予後を改善する上で重要である。インターフェロン(IFN)治療が無効のない患者、副反応のためにアドヒアランスが保てない患者も多く、新たに登場してきた抗ウイルス薬(DAA: direct acting antivirals)を用いた治療法に関する検討が喫緊の課題である。この基盤構築のためにHCV単独感染例及びHIV・HCV重複感染例における薬剤耐性株に関する検討を行った。HCV単独感染例10例、HIV・HCV重複感染例11例においてプロテアーゼ阻害薬に耐性となることが報告されている部位(NS3領域)のアミノ酸変異を調べた。コマーシャルラボで決定されたHCV genotypeは単独感染9例(いずれもGenotype 1b)、重複感染10例(Genotype 1a 1例、Genotype 1b 5例、Genotype 1a+1b 1例、Genotype 1 1例、Genotype 2a 1例、Genotype 2b 1例)で決定可能であった。重複感染10例中3例ではコマーシャルラボでの決定とNS3領域を用いたダイレクトシーケンスの結果が一致しなかった。NS3領域を用いたダイレクトシーケンスの結果と次世代シーケンサーによるdominant genotypeは一致した。Q80Kを重複感染例の2例(いずれもドミナントゲノタイプは1a)、Q80Rを単独感染例の2例(いずれもドミナントゲノタイプは1b)、S122の変異を重複感染2例、単独感染1例に認めた。

### A. 研究目的

HIV合併血友病患者のC型慢性肝炎の抗ウイルス治療にあたっては、(1)HCV単独感染症に比べ、肝病変の進行が速い。(2)HCV単独感染症に比べ、抗HCV療法の効果が低い。(3)HIVの治療による副反応や肝線維化の進展により抗HCV療法に対するアドヒアランスが悪い、などの問題がある。これらの原因により、C型肝炎を合併したHIV症例がまだ多く残されている。

HCV Genotype 1の症例に対しては2011年9月に第一世代のプロテアーゼ阻害薬のTelaprevirが発売された。引き続き2013年12月には第二世代のプロテアーゼ阻害薬のSimeprevirが発売された。ことにSimeprevirは副反応も軽度であり、HIV・HCV重複感染例に対しても有力な治療である。ただし、治療中にプロテアーゼ蛋白の168番目のアミノ酸(D168)が変異を獲得するとSimeprevir耐性となる。また、

Genotype 1aの症例では治療前に80番目のアミノ酸(Q80)に変異があるとSimeprevir低感受性になることも問題となっている。従って少なくともGenotype 1aの症例では治療前に80番目のアミノ酸(Q80)を調べることが推奨されている。

HCV単独療法においてはインターフェロン(IFN)なしの治療が数年前から開始され、日本においてもプロテアーゼ阻害薬とNS5A阻害薬との併用療法の臨床試験が進行している。ウイルス排除率は60%以上と高いが、排除できない症例においては治療開始前に既にプロテアーゼ阻害薬もしくはNS5A阻害薬に対する薬剤耐性株がMajor Cloneを占める例が多いと報告されている。これらの症例にはプロテアーゼ阻害薬やNS5A阻害薬の投与歴はないことから、自然経過で耐性株を持つようになったものと思われる。

今回の班研究ではHIVとの重複感染者における薬剤耐性株の検討を現在の検討の中心であるNS3/4A

プロテアーゼ領域に焦点をあてて行った。

## B. 研究方法 (倫理面への配慮)

対象は HCV genotype 1 に感染している HCV 単独感染例 10 例 (東京大学の症例)、HIV・HCV 重複感染例 11 例 (国立国際医療研究センター エイズ治療研究開発センターの症例) である。保存血清から Viral RNA kit (Qiagen 社) を用いて Viral RNA を抽出、PrimeScript (Takara) で cDNA に変換後、TakaraBio PrimeSTAR GXL を用いて two-stage PCR を行った。増幅した PCR 産物 (4.2kb) を low-melting agarose gel を用いて分離し、dideoxy 法にてダイレクトシーケンスを行った。さらにこの PCR 産物を Illumina MiSeq を用いた次世代シーケンサー解析に供した。NGS 解析では、既報のハプロタイプ再構成プログラムを基軸に in-house パイプラインを構築し、各検体中のバリエーションの遺伝子型と相対頻度値を推定した。なお、本検討にあたっては東京大学医学部倫理委員会の許可を得て行った (東京大学医学部倫理委員会承認番号 2305-(1)「肝炎ウイルス遺伝子・蛋白の多様性と病態との関連に関する検討」)。

## C. 研究結果

### (1) 遺伝子型

HCV 単独感染 10 例、HIV/HCV 重複感染 11 例の HCV Genotype の検討結果を (図 1) に示す。コマースラボでの Genotype の検討では単独感染 9

例、重複感染 10 例で Genotype が決定可能であった。PCR 産物の NS3 領域のダイレクトシーケンスの結果から Genotype が決定できたのは単独感染例の 10 例と重複感染例の 7 例であった。

これら 21 サンプルについて次世代シーケンスを用いたシーケンスの検討が可能であった。コンセンサス配列を用いた検討の結果はダイレクトシーケンスを用いた検討の結果と一致したが、単独感染例の 1 例、重複感染例の 3 例では Genotype が決定できなかった。

In house pipeline を用いて Genotype の遺伝子型と相対頻度値を求めたところ、単独感染 10 例中輸血歴のない 5 例を含めた 8 例は Genotype 1b のみから構成されていた。残り 2 例には輸血歴があり、うち 1 例は Genotype 1b と 2 の混合型、もう 1 例は Genotype 1a, 1b, 2b の混合型であった。後者は NGS 以外の方法では遺伝子型が決定できなかった。

HIV/HCV 混合感染の症例は全例が血友病であり、複数回の血液製剤への曝露歴がある。これら 11 例のうち 2 例は Genotype 1a のみから構成されていたが、残り 9 例は複数の Genotype から構成されていた。

### (2) NS3 領域の変異 (図 2)

NS3 領域のプロテアーゼをコードする部位のアミノ酸変異はプロテアーゼ阻害薬の結合能を低下させ、薬剤感受性を低下させる。使用するプロテアーゼの種類によって薬剤感受性は異なるが、D168 のようにシメプレビル以降のプロテアーゼ阻害薬

Sample ID	BTF	Gt	DS (NS3)	NGS (Consensus)	NGS (QS Reconstruction; NS3)
HCVHIV02	+	1a+1b	1a	1a	1a(99.81%)+1b(0.19%)
HCVHIV03	+	1b	1a	1a	1a(99.84%)+1b(0.16%)
HCVHIV04	+	1b	1b	1b	1a(0.02%)+1b(99.98%)
HCVHIV05	+	1b	1b	1b	1a(0.01%)+1b(99.99%)
HCVHIV06	+	2a	ND	2a	1a(0.52%)+1b(1.51%)+2(97.97%)
HCVHIV07	+	1b	1a	1a	1a(99.83%)+1b(0.17%)
HCVHIV10	+	ND	ND	1a	1a(100%)
HCVHIV11	+	1	1a	1a	1a(100%)
HCVHIV15	+	2b	ND	2b	1a(0.42%)+2(99.58%)
HCVHIV16	+	1a	1a	1a	1a(99.94%)+1b(0.06%)
HCVHIV17	+	1b	1b	1b	1a(0.22%)+1b(99.98%)
HCVmono15	+	1b	1b	1b	1b(99.96%)+2(0.04%)
HCVmono17	+	1b	1b	1b	1b(100%)
HCVmono19	-	1b	1b	1b	1b(100%)
HCVmono20	+	1b	1b	1b	1b(100%)
HCVmono23	-	1b	1b	1b	1b(100%)
HCVmono25	-	1b	1b	1b	1b(100%)
HCVmono27	-	1b	1b	1b	1b(100%)
HCVmono28	+	ND	ND	2b	1a(0.14%)+1b(0.13%)+2(99.74%)
HCVmono29	-	1b	1b	1b	1b(100%)
HCVmono34	+	1b	1b	1b	1b(100%)

Color: dominant genotype

Gt1a Gt1b Gt2

図 1 検討症例の背景と遺伝子型

に共通する薬剤耐性変異もある。ここでは次世代シークエンサーによる解析結果をもとに genotype 1a replicon 及び genotype 1b replicon に対するシメプレビル薬剤感受性を用いたデータ（文献で報告のあるもの）をもとに変異の頻度を調べた。

FC50 以上のシメプレビル中等度～高度耐性をもたらす遺伝子変異を認めた症例は単独感染、重複感染ともになかった。また、シメプレビル軽度耐性をもたらす遺伝子変異としては Q80K を重複感染例の 2 例（いずれもドミナントゲノタイプは 1a）、Q80R を単独感染例の 2 例（いずれもドミナントゲノタイプは 1b）、S122 の変異を重複感染 2 例、単独感染 1 例に認めた。

DS および NGS 解析の結果、ドミナントな遺伝子型の割合は 1b (57%)、1a (29%)、2b (10%)、2a (5%) であった。さらに NGS ハプロタイプ再構成解析の結果、全体の 43%において複数の遺伝子型バリエーションの潜在的な混合感染が検出された。HIV・HCV 重複感染と血液製剤使用歴は、複数遺伝子型の混在（それぞれ  $p = 0.009$ ,  $p = 0.012$ ）、および非 1b の遺伝子型の存在（それぞれ  $p = 0.0002$ ,  $p = 0.003$ ）と有意に関連していた。

## D. 考察

HCV 単独感染症に対しては 2013 年 12 月に第二世代プロテアーゼ阻害薬である Simeprevir が発売された。Peginterferon 及び Ribavirin との併用により使用される。第一世代プロテアーゼ阻害薬である Telaprevir と Peginterferon 及び Ribavirin との併用療法に比べて副反応（皮疹、腎機能障害、貧血など）が軽いこと、薬物相互作用が軽いことから、Genotype 1 の C 型慢性肝炎に対する治療の第一選択となっている。

Simeprevir の薬剤耐性としては Genotype 1a, 1b における D168 の変異がまず挙げられる。この部分に変異が起きることで Simeprevir と HCV プロテアーゼ蛋白の結合が阻害され、Simeprevir に耐性を生じてしまう。D168 の変異が治療前から確認できる症例は 1%弱程度であり、多くは治療後に獲得されるものである。

Simeprevir の薬剤耐性としては Genotype 1a における Q80K が問題となる。この変異が入ることで Simeprevir の作用が減弱することが知られており、米国では Genotype 1a の患者に対してはベースラインで Q80K が存在するかどうかを Simeprevir の投与前に確認することが推奨されている。我々の症例で

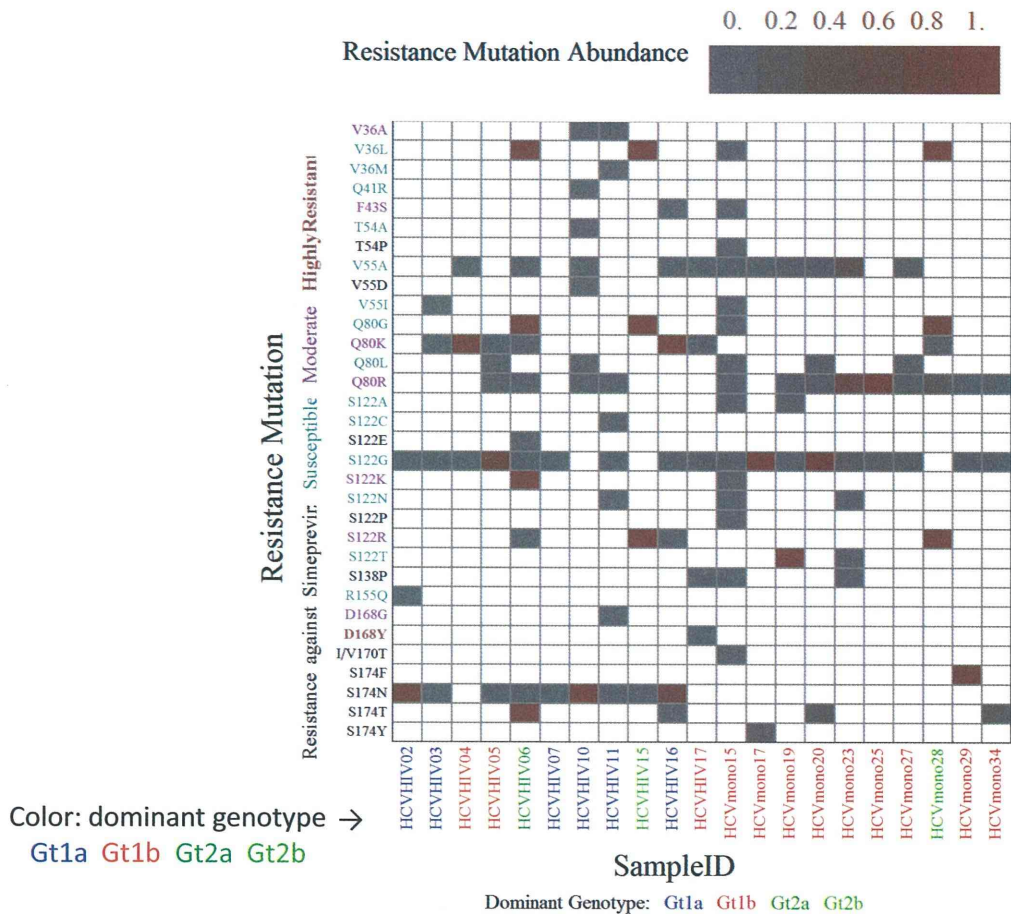


図 2 次世代シークエンスで得られた配列情報を用いたシメプレビルに対する感受性

も重複感染の11例中2例にQ80Kが認められている。

HIV感染合併例に対するDAAの効果に関しては2012年にTelaprevir + Peginterferon  $\alpha$ -2a + Ribavirin、2013年にSimeprevir + Peginterferon  $\alpha$ -2a + Ribavirinの臨床試験の結果が公表された。これらの試験の結果は抗HIV療法未導入例、導入例とも70%前後とこれまでの治療に比べると良好であり、HCV単独感染症と遜色のない成績が得られている。副反応や薬物相互作用の軽いSimeprevir + Peginterferon  $\alpha$  + Ribavirin併用療法は、HIV・HCV重複感染者においてもインターフェロン投与が可能であれば第一選択と考えられる。ただし、上述の通りGenotype 1aの症例に対しては予めQ80Kの有無を検討しておくことが望ましい。Q80K陽性例、インターフェロン不適応例に対しては抗ウイルス剤（Direct Acting Antivirals; DAA）併用療法が期待される。

今回の結果からは治療歴のないC型慢性肝炎患者であっても薬剤低感受性となる可能性のある変異（S122の変異）が認められる症例があることが明らかになった。こうした症例に治療を行う際にもできればウイルス変異を見ておく必要があることが望ましい。

今後は2種類ないし3種類のDAAがC型慢性肝炎の治療に用いられる時代の到来が予想される。今回の検討結果は、HCV感染症の治療にDAAを用いる際にもHIV同様耐性検査が必要となる可能性を示唆するものである。DAAのみでの治療を行う上では少なくともMajor Cloneが全薬剤に耐性にならないような選択が必要だと思われる。

現在のところ次世代シーケンサーのみで捉えられるMinor Cloneが抗ウイルス療法にどの程度影響を及ぼすかは明らかではない。しかし、インターフェロンフリー治療の時代には多剤耐性のクローンが生じた場合、排除が難しい可能性もある。NGSの高い検出力を生かし、こうした潜在性バリエーションとDAA治療効果との関連性に関して更なる検討が必要である。

## E. 結論

抗HCV治療の既往がない症例においてもプロテアーゼに耐性を示す可能性のあるクローン、NS3阻害薬に耐性を示すQ80Kを有するクローンが、Genotype 1aの1例で検出された。DAAの使用にあたってはこうしたクローンの存在を確認した上で使用するDAAを選択することが望ましいことが示唆された。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### (1) 論文発表

1. Watanabe Y, Yamamoto H, Oikawa R, Toyota M, Yamamoto M, Kokudo N, Tanaka S, Arii S, Yotsuyanagi H, Koike K, Itoh F. DNA methylation at hepatitis B viral integrants is associated with methylation at flanking human genomic sequences. *Genome Res.* 2015 Feb 4. pii: gr.175240.114. [Epub ahead of print]
2. Yamada N, Shigefuku R, Sugiyama R, Kobayashi M, Ikeda H, Takahashi H, Okuse C, Suzuki M, Itoh F, Yotsuyanagi H, Yasuda K, Moriya K, Koike K, Wakita T, Kato T. Acute hepatitis B of genotype H resulting in persistent infection. *World J Gastroenterol.* 2014;20:3044-9.
3. Ikeda K, Izumi N, Tanaka E, Yotsuyanagi H, Takahashi Y, Fukushima J, Kondo F, Fukusato T, Koike K, Hayashi N, Tsubouchi H, Kumada H. Discrimination of fibrotic staging of chronic hepatitis C using multiple fibrotic markers. *Hepatology Res.* 2014;44:1047-55.
4. Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsushashi H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, Tanaka Y, Sugiyama M, Murata K, Masaki N, Mizokami M; Japanese AHB Study Group. Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults. *Hepatology.* 2014;59:89-97.

### (2) 学会発表

1. 大岸誠人, 四柳宏, 堤武也, 渦永博之, 森屋恭爾, 小池和彦. HIVとHCVの重複感染を有する血友病患者における、複数の遺伝子型のHCVバリエーションの潜在的な混合感染に関する次世代シーケンサーを用いた検討. 第28回エイズ学会 2014年12月 大阪府
2. 平石哲也, 池田裕喜, 北川紗里香, 田村知大, 黄世揚, 山田典栄, 小林稔, 福田安伸, 馬場哲, 松永光太郎, 松本伸行, 奥瀬千晃, 伊東文生, 四柳宏, 安田清美, 野崎昭人, 田中克明, 鈴木通博. 前治療無効かつIL28B MinorのC型慢性肝炎に対するプロテアーゼ阻害薬併用3剤治療の現状 第50回日本肝臓学会総会 2014年5月 東京都

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

## 成人血友病症例の関節障害・ADL 低下への患者参画型診療システムの構築

研究分担者

藤谷 順子 独立行政法人国立国際医療研究センターリハビリテーション科

研究協力者

小町 利治、藤田 琢磨、菅生 堅太郎、吉田 渡、垣内 亜由美  
独立行政法人国立国際医療研究センターリハビリテーション科

### 研究要旨

われわれは、今までの血友病包括外来での診療経験、装具を中心とした患者参加型診療システムの構築の経験、および、昨年度の患者会における運動器調査結果から、「中高年血友病患者の診療にあたって／PT・OTのためのハンドブック 2015」(図 1)を作成した。ポケットサイズ、40 頁で、中高年の血友病症例の診療に初めて携わる理学療法士・作業療法士のために、リハビリテーションの技法・注意点についてまとめたものである。

また、本年度の患者会においても、運動器機能の計測を行った。22 名の計測から、血友病関節症による可動域障害は股関節・足関節・膝関節を中心に多関節に及んでいた。筋力は下肢でより低下していたが、上肢筋力にも低下がみられ、握力は 40 歳代で標準値の 7 割、50・60 歳代では 5 割であった。

歩行速度は 40 歳代で標準値の 75%、60 代では 48%であった。歩幅が短く、左右の動揺が大きく、上下の動揺が少ない歩行の特色は、股関節・足関節の可動域制限と筋力低下を反映しているものと思われた。

本報告書では、主に、運動器機能計測結果について報告する。

### A. 研究目的

第一に、中高年の血友病症例の運動器機能を各自に認識してもらうことであり、第二に、今後の低下予防に資する知見を得ることである。

### B. 研究方法

#### 1) 概要

社会福祉法人「はばたき事業団」が実施した患者会に協力した。本患者会では、診療科医師による骨粗鬆症・肝炎に関する講義ののち、運動器機能計測と自助具・装具等の相談を実施した。計測は臨床経験のある理学療法士 12 名が分担して実施した。

患者会としての昼食ののち、質疑応答の時間を設けた。さらに、後日、個別の運動器機能検査結果と、それに応じた体操のレコメンデーションを含む報告書を郵送した。以上の計測・郵送および当院に ID のある症例における電子カルテへのスキャンについては、各個人の承諾を得た症例にのみ実施した。

#### 2) 計測対象

血友病患者会に参加した血友病患者年齢 40～65 歳 (40 歳代 9 名、50 歳代 10 名、60 歳代 3 名)、平均年齢 50.18 ± 7.38 歳)。なお、22 名中 1 名は、右側股関節離断のため右側下肢の計測は不可能であった。

#### 3) 計測内容

##### ①関節可動域 (range of motion; ROM) ;

日本理学療法士協会・作業療法士協会による「ROM 計測の手引き」に準じて、肩関節屈曲外転、肘関節屈曲、伸展、回内、回外、股関節外転、屈曲、伸展、下肢伸展位挙上 (straight leg rising; SLR)、膝関節屈曲、伸展、足関節背屈、底屈の計 5 関節 14 運動方向の左右の他動的 ROM を測定した。武政<sup>1)</sup>らによるデータを基準値として、可動域が低下している項目を「制限あり」とした。各関節について、「制限あり」の比率を求めた。また、可動域制限の程度を把握するために、基準値に対する比率を求めた。

②筋力；

Daniels らの検査手技を用い「新・徒手筋力検査法」に準じて評価を実施した。但し、一部評価姿勢により患者に負担が強いと推測される項目は変法を用いた。肩関節屈曲、外転、肘関節屈曲、伸展、回内、回外、股関節外転、屈曲、伸展、膝関節伸展、足関節背屈、底屈の 5 関節 12 運動方向の左右の筋力を測定した。判定尺度には Media Research Council scale の grade を数量化した Strength Grading scale を用いた。

③握力；

握力計を用い、上肢を体側に位置させ肘関節伸展位（制限のある者は制限範囲内の伸展位）にて左右を測定した。

④周径；

メジャーを用いて、a) 上腕周径（肘関節屈曲位）、b) 上腕周径（肘関節伸展位）、c) 前腕周径（最大周径）、d) 大腿周径（膝蓋骨上縁から中枢側 10cm）、e) 下腿周径（最大周径）を測定した。

⑤歩行分析；

三菱化学メディエンス製歩行分析装置「ゲイトくん」を使用し、自由歩行として①「自分のペースで歩いてください、速足歩行として②「出来るだけ速く歩いてください」と課題を二種類設定して口頭にて指示し、前者を三回、後者を一回歩行してもらい、データを測定した。前者については、三回の歩行中、歩行速度が最速値であったときのデータを採用した。

なお、歩行開始と終了時の加速と減速を考慮し、測定区間 5 m の前後に予備区間を 2 m 確保し計 9 m を歩行区間とした。計測項目は、歩行速度 (m/分)、歩幅 (cm)、加速度 (G)、歩行率 (歩/分)、運動軌道の振れ幅 (左右)、運動軌道の振れ幅 (上下) の 6 項目で、歩行分析装置製造元三菱化学メディエンスにより提供された健常者の年代別平均値と比較検討した。

4) 統計学的分析

関節可動域テスト、徒手筋力テスト、握力、周径等の左右比較には 1 標本 t 検定を用い、年代別の比較では、40 歳代、50 歳代、60 歳代に群分けをし、一群配置分散分析の Holm 法を用いて多重比較を行った。四肢周径の上腕と肘伸展屈曲筋、前腕囲と握力、大腿周径と膝伸展筋力とのピアソンの積率相関係数を求めた。歩行分析では、歩行速度と歩幅について、それらを従属変数として重回帰式を求め、重回帰分析を行った。危険率は、全て 5% 未満水準とした。

C. 研究結果

1) 年齢別身長および体重

対象者の年代別身長、体重を表 1 に示す。

2) 関節可動域

a) 関節可動域制限の頻度 (図 2)

可動域制限を認めたのは、多い順に膝関節伸展、股関節屈曲、足関節底屈、足関節背屈、肘関節屈曲、



図 1 冊子の外観  
(内容は 304 頁参照)

表 1 年代別身長・体重

	年齢 (歳)	身長 (cm)	体重 (kg)
40歳代	42.9±2.75	169.5±4.74	64.19±5.35
50歳代	54.4±2.75	166.6±6.46	57.0±7.26
60歳代	63.0±2.16	169.3±5.44	56.2±1.99

肩関節屈曲の順であった。

b) 関節可動域制限の程度 (表 2)

上肢では、可動域が低下している順に、肘関節屈曲 85.3 ± 13.71%、肘関節伸展 86.6 ± 16.25%、肘関節回内 88.9 ± 16.25、肩関節外転 89.7 ± 18.87%の順であった。下肢では、足関節底屈 66.8 ± 22.38%、足関節背屈 67.5 ± 12.14%が 70%を下回り、股関節外転 81.7 ± 31.72%、股関節屈曲 82.5 ± 15.11%の順となった。

3) 筋力

①各関節の運動方向の筋力 (表 3)

上肢では概ね 9.0 以上であったのに対し下肢では、9.0 以下が多く、股関節の筋力が他の関節と比べて低い傾向にあった。股関節外転は、その他の全ての項目に対し、有意に低下を認めた。

②年代別の筋力 (表 3)

上肢では、ほとんどの項目で、年代が上昇すると

筋力が低い傾向にあり、肩関節屈曲、外転、肘関節屈曲、伸展、回内で、40 歳代群 -60 歳代群間、50 歳代群 -60 歳代群間で有意に 60 歳代群の筋力が低かった。肘関節回外では、各年代群間に有意差は認めなかった。

下肢では、股関節屈曲、伸展、SLR、足関節底屈では 40 歳代群 -60 歳代群間、50 歳代群 -60 歳代群間で、足関節背屈では、40 歳代群 -60 歳代群間で有意に 60 歳代群の筋力が低下していた。(図 3)

4) 握力

健常者における年代別平均値を基準値とすると、全データで基準値を下回っており、全症例の左右の握力に低下が認められた。

5) 周径

上腕、前腕、大腿、下腿の各項目において、左右ともに年代が高いと周径は低値を示した。健常者との比較では、各年代で健常者を下回っており、年代

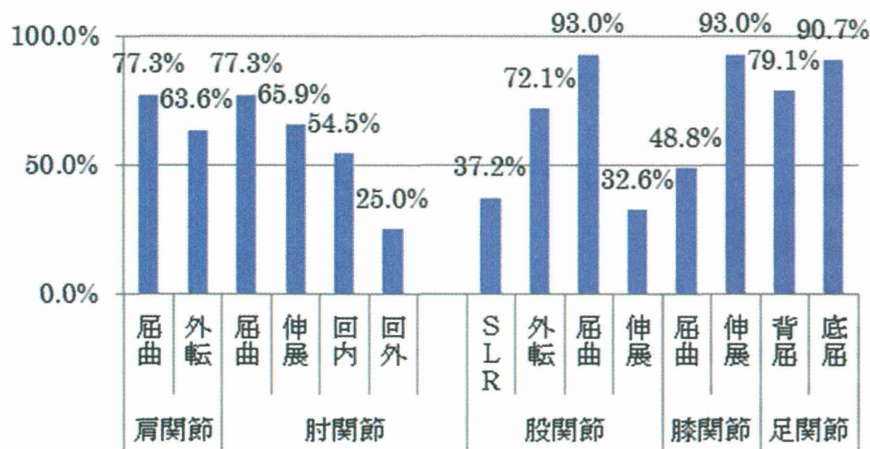


図 2 関節可動域制限の頻度

表 2 関節可動域制限の程度

	肩関節		肘関節			
	屈曲	外転	屈曲	伸展	回内	回外
40歳代	94.9% (9.20)	97.4% (9.17)	96.2% (9.30)	98.2% (6.81)	104.4% (13.83)	113.9% (28.14)
50歳代	96.4% (8.58)	90.0% (18.70)	78.9% (19.28)	81.7% (17.06)	79.9% (24.12)	98.4% (29.76)
60歳代	82.3% (12.86)	67.1% (18.16)	74.6% (8.63)	71.1% (5.72)	65.6% (37.41)	87.4% (39.64)
合計	93.4% (11.18)	89.7% (18.87)	85.3% (17.31)	86.6% (16.25)	88.9% (26.57)	103.3% (31.99)

	股関節				膝関節		足関節	
	SLR	外転	屈曲	伸展	屈曲	伸展	背屈	底屈
40歳代	97.6% (26.46)	80.8% (31.04)	84.9% (15.12)	125.9% (22.63)	102.4% (9.76)	98.0% (2.86)	120.0% (14.88)	73.1% (16.37)
50歳代	116.1% (23.12)	84.7% (32.43)	84.5% (14.51)	120.4% (41.22)	91.5% (17.10)	92.5% (7.05)	48.4% (7.08)	70.2% (23.87)
60歳代	112.3% (10.94)	71.5% (27.25)	67.6% (8.10)	96.3% (79.05)	57.9% (23.93)	85.4% (7.80)	-31.2% (4.16)	38.4% (18.17)
合計	107.5% (24.82)	81.7% (31.72)	82.5% (15.11)	113.1% (49.50)	90.9% (22.41)	93.9% (72.97)	67.5% (12.14)	66.8% (22.38)

( )内は、標準偏差



が高いとより比率が小さくなる傾向にあった。

6) 歩行分析

①自由歩行 (表4)

a) 歩行速度

歩行速度は、40歳代 73.0 ± 14.20m/分、50歳代 67.5m ± 11.75/分、60歳代 47.7 ± 7.50m/分であった。健常者との比率は、40歳代 84.1 ± 0.34%、50歳代 77.9 ± 0.29%、60歳代 54.7 ± 0.07%であり、年代が高くなると低い値を示した。40-60歳代群間、50-60歳代群間比較において、有意に60歳代群が低値を示した。

b) 歩幅

歩幅は、40歳代 65.4 ± 10.24cm、50歳代 61.6 ± 7.93cm、60歳代 48.0 ± 7.00cmであった。健常者との比率は、40歳代 88.7 ± 0.74%、50歳代 80.5 ± 0.29%、60歳代 67.6 ± 0.08%であり、年代が高くなると低い値を示した。40-60歳代群間、50-60歳代群間比較において、有意に60歳代群が低値を示した。

c) 加速度

加速度は、40歳代 0.33 ± 0.09G、50歳代 0.31 ±

表3 四肢の年代別筋力

	肩関節		肘関節				股関節				膝関節	足関節	
	屈曲	外転	屈曲	伸展	回内	回外	屈曲	外転	SLR	伸展	伸展	背屈	底屈
40歳代	9.63 (0.992)	10.00 (0)	9.81 (0.726)	10.00 (0)	9.82 (0.726)	9.25 (1.677)	9.25 (1.299)	8.44 (2.893)	10.00 (0)	9.63 (0.992)	9.81 (0.726)	9.63 (0.992)	10.00 (0)
50歳代	10 (0)	10 (0)	9.65 (0.967)	9.81 (0.726)	9.67 (0.944)	9.17 (1.675)	8.76 (1.476)	7.65 (2.496)	9.65 (0.967)	8.76 (1.476)	8.94 (1.434)	9.29 (1.272)	9.65 (0.967)
60歳代	8.50 (3.671)	8.00 (4.123)	8.00 (3.717)	8.50 (4.127)	8.50 (3.759)	8.00 (3.126)	6.17 (3.153)	7.17 (2.151)	5.75 (4.027)	6.00 (3.368)	9.40 (3.761)	8.00 (3.508)	7.75 (4.046)
合計	9.63 (0.992)	9.70 (0.900)	9.46 (1.151)	9.72 (0.862)	9.55 (1.071)	9.00 (1.710)	8.52 (1.817)	7.84 (2.748)	9.32 (1.810)	8.73 (1.910)	9.35 (1.235)	9.28 (1.449)	9.56 (1.288)

( )内は、標準偏差

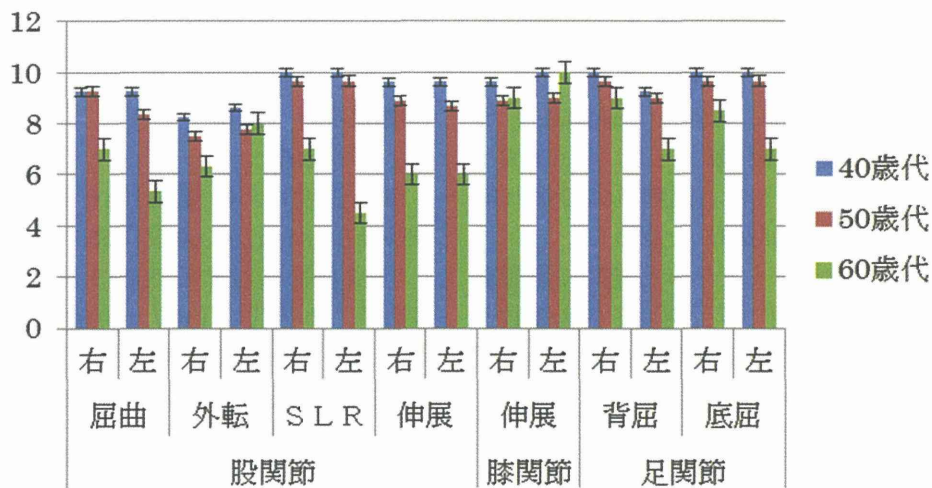


図3. 下肢の年代別筋力

表4. 自由歩行の歩行分析結果

	歩行速度 (m/分)	歩幅 (cm)	加速度 (G)	歩行率 (歩/分)	運動軌道の 振れ幅(左右) (cm)	運動軌道の 振れ幅(上下) (cm)
40歳代	73.0 (14.20)	65.4 (10.24)	0.33 (0.09)	111.8 (13.75)	3.62 (1.74)	3.74 (1.13)
50歳代	67.5 (11.75)	61.6 (7.93)	0.31 (0.05)	109.0 (8.76)	4.30 (2.15)	3.48 (1.01)
60歳代	47.7 (7.50)	48.0 (7.00)	0.21 (0.07)	98.3 (2.08)	5.50 (3.08)	2.31 (0.83)

( )内は標準偏差

0.05G、60 歳代  $0.21 \pm 0.07G$  であった。健常者との比率は、40 歳代  $94.4 \pm 0.43\%$ 、50 歳代  $85.0 \pm 0.35\%$ 、60 歳代  $59.0 \pm 0.16\%$  であり、年代が高くなると低い値を示した。40-60 歳代群間比較において、有意に 60 歳代群が低値を示した。

**d) 歩行率**

歩行率は 40 歳代  $111.8 \pm 13.75$  歩/分、50 歳代  $109.0 \pm 8.76$  歩/分、60 歳代  $98.7 \pm 2.08$  歩/分であった。健常者との比率は、40 歳代  $87.4 \pm 0.33\%$ 、50 歳代  $87.3 \pm 0.29\%$ 、60 歳代  $84.3 \pm 0.11\%$  と年代別での変化は小さかった。

**e) 運動軌道の振れ幅**

左右の運動軌道の振れ幅は、40 歳代  $3.62 \pm 1.74cm$ 、50 歳代  $4.30 \pm 2.15cm$ 、60 歳代  $5.50 \pm 3.08cm$  であった。健常者との比率は、40 歳代  $92.8 \pm 0.57\%$ 、50 歳代  $131.8 \pm 0.67\%$ 、60 歳代  $161.8 \pm 0.74\%$  で年代を増す毎に高い傾向を示したが、何れの年代別群間にも有意差は認められなかった。

上下の運動軌道の振れ幅（上下）は、40 歳代  $3.74 \pm 1.13cm$ 、50 歳代  $3.48 \pm 1.01cm$ 、60 歳代  $2.31 \pm 0.83cm$  であった。健常者との比率は、40 歳代  $99.2 \pm 0.45\%$ 、50 歳代  $78.9 \pm 0.35\%$ 、60 歳代  $53.6 \pm 0.15\%$  と年代を増す毎に低い値を示し、40-60 歳代群間で有意に 60 歳代群が低値を認めた。

**f) 歩行速度とその他の歩行分析パラメータの関係**

歩行分析で得られたデータの相関を表 5 に示す。

歩行速度との相関係数は、加速度 (0.82371)、歩幅 (0.60847)、運動軌道の振れ幅（上下）(0.67002)、歩行率 (0.43224) の順であった。運動軌道の振れ幅（左右）では負の相関 (-0.08203) を認めた。

歩行分析で得られたデータから歩行速度に影響を与える因子を検証する目的で歩行速度を従属変数とし、その他パラメータを独立変数として重回帰分析を行った。

その結果、回帰式は

$$\text{歩行速度} = -47.72 + 70.900 \times (\text{歩幅}) + 720.139 \times (\text{加速度}) + 0.519 \times (\text{歩行率}) - 0.7074 \times (\text{重心軌道の振れ幅(左右)}) \quad (r^2=0.9949, p < 0.01)$$

となった。

次に、歩行速度、歩幅、加速度それぞれを従属変数とし、患者の年齢、身長、体重、関節可動域、筋力を独立変数として重回帰分析を実施し重回帰式を求めた。

その結果、回帰式は

$$\text{歩行速度} = 74.2672 + (-0.6465) \times (\text{年齢}) + 0.7288 \times (\text{股関節伸展可動域}) + 2.5027 \times (\text{股関節伸展筋群}) \quad (r^2=0.6262, p < 0.01)$$

$$\text{歩幅} = -3.3585 + 0.0028 \times (\text{股関節伸展可動域}) + 0.0028 \times (\text{膝関節屈曲可動域}) + 4.1255 \times (\text{足関節底屈筋群}) \quad (r^2 = 0.6562, p < 0.01)$$

$$\text{加速度} = 0.3336 - 0.0038 \times (\text{年齢}) + 0.0234 \times (\text{股関節伸展筋群}) \quad (r^2 = 0.5003, p < 0.01)$$

となった。

歩行速度の低下には、加齢、股関節の伸展可動域の低下、股関節伸展筋群の低下が影響していることが示唆された。また、歩幅の低下には、股関節伸展可動域の低下、膝関節屈曲可動域の低下、足関節底屈筋力の低下が影響することが示唆された。加速度の低下には、加齢、股関節伸展筋群の低下が影響していることが示唆された。

**②速足歩行（表 6）**

**a) 歩行速度**

歩行速度は、40 歳代  $106.0 \pm 23.00m/分$ 、50 歳代  $95.6 \pm 13.84 m/分$ 、60 歳代  $56.7 \pm 9.98m/分$  であった。

自由歩行に対する比率では、40 歳代は  $134.6 \pm 0.11\%$ 、50 歳代は  $134.7 \pm 0.08\%$ 、60 歳代では  $118.3 \pm 0.06\%$  であった。40 歳代では自由歩行と速足歩行に有意差を認めたが、50 歳代群、60 歳代群では、自由歩行と速足歩行の間に有意差は認めなかった。

表 5. 歩行分析項目の相関（自由歩行）

	歩行速度	歩幅	加速度	歩行率	振れ幅(左右)	振れ幅(上下)
歩行速度	1					
歩幅	0.60847**	1				
加速度	0.82371**	0.27946**	1			
歩行率	0.43224**	-0.02150	0.38379139	1		
振れ幅(左右)	-0.08203*	0.06452	-0.12969*	-0.32985*	1	
振れ幅(上下)	0.67002**	0.67085**	0.62891**	-0.05099	0.04171	1

\*\* : p<0.01   \* : p<0.05

(図4)

b) 歩幅

40歳代が78.8 ± 11.33cm、50歳代68.1 ± 14.28cm、60歳代51.0 ± 8.48cmで、年代が高くなると低値を示し、40-60歳代群間、40-60歳代群間で有意差を認めた(p<0.01)。年代別の健常者との比率でも、40歳代67.3 ± 9.6%、50歳代50.7 ± 4.23%、60歳代45.1 ± 19.41%と年代が高くなると低値を示したが有意差はなかった。

自由歩行に対する比率では40歳代115.3 ± 0.02%、50歳代106.2 ± 0.39%、60歳代105.7 ± 0.05%とで、年代別有意差は認めなかった。

c) 加速度

40歳代0.64 ± 0.22G、50歳代0.62 ± 0.17G、60歳代0.28 ± 0.06Gと年代が高くなると低くなり、40-60歳代群間、50-60歳代群間で有意に60歳代群が低い値を示した。年代別の健常者との比率では、40歳代70.5 ± 10.51%、50歳代76.2 ± 5.84%で、年代別の有意差は認めなかった。自由歩行に対する比

率は40歳代177.7 ± 0.42%、50歳代185.0 ± 0.38%、60歳代137.4 ± 0.19%であり、40歳代群でのみ自由歩行と速足歩行に有意差を認めた。

d) 歩行率

40歳代133.8 ± 19.9歩/分、50歳代118.3 ± 19.12歩/分、60歳代110.3 ± 8.57と年代が高くなると低い値を示したが、各年代群間で有意差は認めなかった。自由歩行との比率は、40歳代116.7 ± 0.09%、50歳代104.3 ± 0.33%、60歳代111.7 ± 0.06%と、有意な差は認めなかった。

e) 運動軌道の振れ幅(左右)および運動軌道の振れ幅(上下)

運動軌道の振れ幅(左右)は、40歳代3.57 ± 1.48cm、50歳代3.77 ± 1.48cm、60歳代3.98 ± 1.83cmであり、年代別の有意差は認められなかった。自由歩行との比率は、40歳代128.7 ± 0.61%、50歳代87.8 ± 0.31%、60歳代72.1 ± 0.01%で、年代別の有意差は認められなかった。

表6. 年代別歩行分析の結果(速足歩行)

	歩行速度 (m/分)	歩幅 (cm)	加速度 (G)	歩行率 (歩/分)	運動軌道の 振れ幅(左 右) (cm)	運動軌道の 振れ幅(上 下) (cm)
40歳代	106.0 (23.00)	78.8 (11.33)	0.64 (0.23)	133.8 (19.93)	3.57 (1.48)	5.02 (1.57)
50歳代	95.6 (13.84)	68.1 (24.28)	0.62 (0.17)	118.3 (39.12)	3.77 (1.49)	4.89 (1.01)
60歳代	56.7 (9.98)	51.0 (8.485)	0.28 (0.68)	110.3 (8.58)	3.98 (1.83)	2.55 (0.84)

( )内は標準偏差

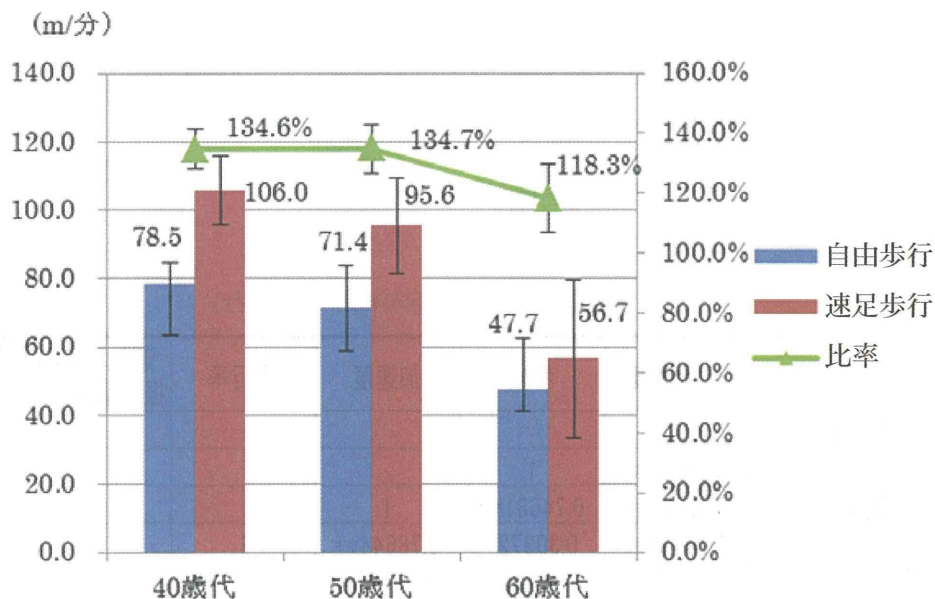


図4. 年代別歩行速度の速足歩行 / 自由歩行比

運動軌道の振れ幅(上下)は、40歳代 5.02 ± 1.56cm、50歳代 4.89 ± 1.01cm、60歳代 2.55 ± 0.84cm と年代が高くなると低い値を示し、40-60歳代群間にのみ有意差を認めた。自由歩行との比率は、40歳代 120.8 ± 0.08%、50歳代 137.8 ± 0.28%、60歳代 109.2 ± 0.05%で、40-60歳代群間でのみ有意差を認めた。

f) 速足歩行における歩行速度とその他の歩行分析パラメータの関係

歩行速度との相関係数を表7に示す。

歩行速度を従属変数とし、その他パラメータを独立変数として重回帰分析を行うと、下記の回帰式が得られた。

$$\text{歩行速度} = -0.7916 + 0.5195 \times (\text{歩幅}) + 66.8834 \times (\text{加速度}) + 0.1592 \times (\text{歩行率})$$

(r2=0.8679, p < 0.01)

次に、歩行速度、歩幅、加速度それぞれを従属変数とし、患者の年齢、身長、体重、関節可動域、筋力を独立変数として重回帰分析を実施し重回帰式を求めた。

その結果、回帰式は

$$\text{歩行速度} = 155.556 + (-0.8142) \times (\text{体重}) - 1.1729 \times (\text{年齢}) + 0.8434 \times (\text{膝関節伸展可動域}) + 2.2992 \times (\text{股関節外転筋力}) + 4.4223 \times (\text{股関節伸展筋力})$$

(r2=0.8292, p < 0.01)

$$\text{歩幅} = -106.7871 + 0.9060 \times (\text{身長}) + 2.0362 \times (\text{股関節伸展可動域}) + 0.8154 \times (\text{膝関節伸展可動域})$$

(r2 = 0.7580, p < 0.01)

$$\text{加速度} = 1.3600 - 0.00106 \times (\text{体重}) - 0.00119 \times (\text{年齢}) + 0.0569 \times (\text{股関節伸展筋力})$$

(r2 = 0.5586, p < 0.01)

となった。速足歩行速度の低下には、体重が重いこと、加齢、膝関節伸展可動域の低下、股関節外転筋力の低下、股関節伸展筋力の低下が影響することが示唆された。また、歩幅の低下には、身長が低いこと、股関節伸展可動域の低下、膝関節伸展可動域の低下が影響することが示唆された。また、加速度の低下

には、体重が重いこと、加齢、股関節伸展筋力の低下が影響することが示唆された。

D. 考察

血友病関節症は、重量負荷を受けやすい関節（特に足関節、肘関節、膝関節）で繰り返し出血が起こり、発症するとされる。可動域では屈曲と伸展の両方が減少し<sup>2)</sup>、前腕では特に回外が制限を来しやすい<sup>3)</sup>と報告されている。

瀧<sup>4)</sup>は40歳代から60歳代の血友病患者では、膝関節、足関節、肘関節、肩関節、股関節の順で関節機能障害率が高いことを報告している。合志らは<sup>5)</sup>、成人血友病患者27名を対象に、膝・足関節のX線所見から、膝関節の血友病性関節症の発生率78.4%であり、X線所見がgrade3-(1)以上の高度の関節症は68.6%、足関節の血友病性関節症の発生率は94.1%であり、grade3-(1)以上の高度の関節症の発生率は84.3%であったと報告している。

今回の我々の研究でも、可動域制限の頻度も程度も下肢の関節での障害の程度が大きい傾向に認められた。従来の報告に比し、股関節の可動域制限の頻度が高い結果となったのは、健常各世代の可動域の値を基準値と求めてそれと比較したという方法の違いも影響したと考えられる。しかしながら歩行分析でも、股関節伸展の可動域と筋力の重要性が示されており、今後、股関節伸展に対してより注目していく必要があると考えられる。

今回の研究では、上肢の方が下肢に比べて筋力を保っている比率が高かった。血友病患者の筋力低下の機序は、関節内出血により疼痛や腫脹を生じ関節を動かさなくなり、また治療上安静や関節固定を指示され、廃用性筋力低下を引き起こすためと考えられている<sup>6)</sup>。前述したように下肢には関節内出血の頻度が高かったことが、下肢の筋力低下の要因となったと考えられるが、それに加えて、殿筋、下腿筋、大腿筋や腸腰筋に多いとされる筋肉内出血の影響も

表7. 歩行分析項目の相関(速足歩行)

	歩行速度	歩幅	加速度	歩行率	運動軌道の振れ幅(左右)	運動軌道の振れ幅(上下)
歩行速度	1					
歩幅	0.85523**	1				
加速度	0.93903**	0.74631**	1			
歩行率	0.74648**	0.30372*	0.78644**	1		
振れ幅(左右)	-0.68966*	-0.52004*	-0.49963**	-0.56038*	1	
振れ幅(上下)	0.71131**	0.87262**	0.6425621**	0.21375126	-0.36766839	1

\*\* : p<0.01 \* : p<0.05

あると考えられた。

一方、上肢の筋力が維持されているのは、歩行障害があっても日常生活における上肢の使用はあまり変わらず、むしろ下肢の機能障害による立ち上がり動作などを、上肢の機能を用いて代償および補完しているためと推察された。

牧野ら<sup>7)</sup>は、血友病患者43人を対象に膝屈伸筋力(等運動性)を検査し、筋力は同年代の標準に比べ伸筋78.0%、屈筋77.9%であったと報告している。我々の測定は、徒手筋力測定によるものであり、比較して論じることは困難だが、膝関節伸展筋力は9.36(±1.23)で、比較的筋力は維持できている傾向にあった。健常者との比較ではない点、参加した患者層による差もあるものと思われる。膝関節伸展よりも股関節の筋力の低下が多く認められたが、過去に股関節の計測報告は少ない。

年代別を比較した過去の検討としては、後藤ら<sup>8)</sup>が、血友病患者のADL能力について分析し、加齢に伴い上下肢の機能低下がみられたと報告している。今回の我々の結果からも、年代が高くなるにつれ、上下肢の機能低下の程度が強く、健常者との比率においても特に60歳代以降での上下肢の機能低下が顕著であることが明らかになった。

周径についての検討は過去になく、今後継続しての評価が必要と考えられた。関節可動域・筋力と同様、60歳代群が有意に低値を認め、加齢による筋萎縮も要因となっている可能性がある。

血友病患者を対象とした、歩行分析の報告は本研究が初めてである。自由歩行速度は、40歳代73.0±14.20m/分、50歳代67.5m±11.75/分、60歳代47.7±7.50m/分と遅く、健常者と比較すると、40歳代84.1±0.34%、50歳代77.9±0.29%、60歳代54.7±0.07%であった。左右の運動軌道の揺れ幅も年代が高いと大きかった。股関節伸展可動域制限、膝関節屈曲可動域制限、足関節低屈筋力低下が、歩幅の低下に影響し、年齢と股関節伸展筋力が加速度に影響し、総合的に、年齢と、股関節伸展可動域・筋力が歩行速度に影響していた。血友病患者では、股関節および足関節の機能が歩行速度に重要な因子となっており、これらの機能が維持できている40歳代群に比べて、60歳代群ではこれらの機能低下から歩行速度の減少を招いているものと推測された。

加齢による変化については、Yamada<sup>9)</sup>らは、23歳から78歳の66名について通常の歩行速度を評価し、高齢者歩行の特徴は前後方向の分力の弱い、上下運動の少ない、歩幅の短い低速歩行であり、50歳代から歩行パターンの変化が起こることを指摘している。今回の我々の血友病患者においても、60歳代

での歩行速度の低下、歩幅の低下が有意であり、上下動が少なくなっていた。

一般に、最大速度での歩行という課題では、歩幅と歩行率は各人で一定の定まった値をとり、歩行速度は主として個人の身体特性(身長、体重、筋力など)に依存すると報告されている<sup>10)</sup>。

伊東<sup>11)</sup>らは、22～79歳の健常男子81名を対象として10m歩行の最大速度、身体特性を分析し、歩行速度と年齢の間には負の相関があり、各年齢群の平均値の低下は60歳代からが顕著であること、歩行速度を遅くする要因は、加齢と膝伸展筋力の低下であると報告している。また、歩幅を短くさせる要因は、膝伸展筋力低下と、体重の重いことであったが寄与率は低かったと述べている。今回の血友病症例の分析では、速足歩行速度の低下には、体重が重いこと、加齢、膝関節伸展可動域の低下、股関節外転筋力の低下、股関節伸展筋力の低下が影響することが示唆され、歩幅の低下には、身長が低いこと、股関節伸展可動域の低下、膝関節伸展可動域の低下が影響することが示唆されている。元来股関節の伸展制限や伸展筋力の低下のある血友病症例ではそれらの影響がより大きく出たと考えられるが、自由歩行と比較すると、体重や膝関節伸展要因が含まれてきている点については、伊東らの報告と共通する結果といえる。

また、健常者の歩行では歩行速度増加に伴い、歩幅と歩行率が同じような増加率を示し<sup>12)</sup>、遊脚期において膝関節をより大きく屈曲させることにより、脚全体の回転半径を減少させ、脚の回転速度向上に貢献させると報告されている。血友病患者においては、膝関節屈曲可動域制限が遊脚期における脚の回転効率を上げにくい状況を生み、また、股関節の伸展筋力、足関節底屈筋力、膝関節伸展筋力といった、支持期における歩行推進力に貢献する筋力の不足が、速足歩行における歩行速度の低下を招くものと思われた。今回は、速足歩行を指示して自由歩行よりも有意に速度を速められたのは40歳代だけで、50歳代、60歳代では、歩行速度をあげることを求められても有意に歩行速度を上げることが出来なかった。

## E. 結論

中高年の血友病症例では多関節に関節可動域制限がおよび、その頻度と程度は下肢に重度であった。また、下肢有意に筋力低下を認めた。歩行速度は遅く、股関節・膝関節の機能低下が関与していると推察された。高齢者では機能低下が著しく、これらの予防が重要と思われた。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 学会発表

- 1) 藤谷順子, 藤本雅史, 早乙女郁子, 久地井寿哉, 岩野友里, 柿沼章子, 大平勝美. ICF の core set(generic set) を用いた HIV 感染血友病患者の生活機能評価の試み. 第 51 回日本リハビリテーション医学会, 愛知, 6 月, 2014.

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

特になし

## 文献

- 1) 武政誠一, 他: 健常老人の四肢主要関節の可動域について. 神大医保険紀要 (13), 77-81, 199
- 2) 厚生労働省エイズ対策研究事業, HIV 感染症の医療体制の整備に関する研究班: 血友病診療の実際 2007 年度版, 2007.
- 3) Johnson RP, et al: Five stages of joint disintegration compared with range of motion in hemophilia. Clin Orthop Relat Res, 201: 36-42, 1985.
- 4) 瀧正志, 他: 厚生労働科学研究事業「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」平成 19 年度調査報告書, 2008.
- 5) 合志勝子, 他: 成人血友病患者の下肢筋力についての検討. リハビリテーション医学 25: 233-233, 1988.
- 6) 合志勝子, 他: 成人血友病患者の廃用性筋力低下についての検討. リハビリテーション医学 26: 153-157, 1988.
- 7) 牧野健一郎, 他: 血友病患者の筋力と QOL. The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine 50(suppl): 5418-5418, 2013.
- 8) 後藤美和, 他: 血友病患者における ADL 能力の分析. 日本保健科学学会誌 12(2), 91-97, 2009
- 9) T. Yamada, et al: The characteristics of walking and running. J. Anthropol. Soc. Nippon, 96: 7-15, 1988
- 10) Larish DD, et al: Characteristic patterns of gait in the healthy old. Annals of The New York Academy of Science 515: 18-31, 1988.
- 11) 伊東 元, 他: 健常男子の最大速度歩行時における歩行周期の加齢的变化. 日本老年医学会雑誌 26(4), 347-352, 1989
- 12) 山崎 昌廣: 日本人の歩行. 佐藤方彦 (編): 日本人の生理. 朝倉書店, 東京, p138-155

a

## コーディネーションと課題解決の提言

研究分担者

大金 美和 (独) 国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター (ACC)

研究協力者

鈴木ひとみ (独) 国立国際医療研究センター ACC コーディネーターナース

小山 美紀 (独) 国立国際医療研究センター ACC コーディネーターナース

谷口 紅 (独) 国立国際医療研究センター ACC コーディネーターナース

柴山志穂美 杏林大学保健学部看護学科看護養護教育学専攻 講師

今村 知明 奈良県立医科大学健康政策医学講座 教授

秋山 正子 白十字訪問看護ステーション統括所長・暮らしの保健室室長

久地井寿哉 社会福祉法人はばたき福祉事業団 研究員

岩野 友里 社会福祉法人はばたき福祉事業団  
公益財団法人エイズ予防財団リサーチレジデント

柿沼 章子 社会福祉法人はばたき福祉事業団 事務局長

大平 勝美 社会福祉法人はばたき福祉事業団 理事長

中根 秀之 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻 教授

島田 恵 首都大学東京 大学院人間健康科学研究科看護科学域 准教授

池田 和子 (独) 国立国際医療研究センター ACC 看護支援調整職

瀧永 博之 (独) 国立国際医療研究センター ACC 治療開発室長

岡 慎一 (独) 国立国際医療研究センター ACC センター長

## 研究要旨

【目的】 HIV 感染血友病等患者の医療と福祉・介護の連携課題である情報収集と支援評価を強化し、全国の包括的コーディネーション機能を均てん化すること。

【方法】 前年度調査で抽出した包括的コーディネーション要因に基づき、評価ツール開発を行う。その後、医療機関の看護師に焦点を当てた支援プログラム化を行う。一連の作業の流れを可視化し、その作業を円滑に実施するためのマニュアル作成を行う。

【結果・考察】 医療と福祉・介護の連携課題である情報収集と支援評価の強化には、「①不足のない情報収集、②包括的アセスメント、③疾患特性を考慮した支援目標・内容の立案、④多職種とのチーム医療による支援評価の継続」の4つの構成要素から成り立つ一連の作業が可視化された。経験の少ない看護師が支援特性を考慮し的確にコーディネーション機能を発揮できるよう3つのツールを開発した。3つのツールが含まれた支援プログラム化の解説には、実践マニュアルとしてハンドブックを作成した。

【まとめ】 本研究では、各種ツール、マニュアルを開発し、拠点病院の看護師のアプローチから始まる医療と福祉・介護の連携でコーディネート機能を強化し、患者への包括的な支援体制が築かれるよう提言した。

## A. はじめに

血液凝固因子製剤による HIV 感染被害者が長期療養期を迎え、重複感染している C 型肝炎、血友病関節症、抗 HIV 薬の副作用や AIDS 発症の後遺症、高齢化による合併症など、それぞれが影響し合う複雑な病態になっている。HIV 感染症のコントロールが良好となってきた昨今、それ以外の治療や予防も行いながら、日常生活を安定して過ごすための療養環境の調整が欠かせない。複雑化した病態の特徴を踏まえ効果的に支援する方法について、医療と福祉・介護の連携におけるコーディネーション機能が発揮されることが期待される。これまでの調査研究により包括的コーディネーションの必要な要素には、「情報収集と療養支援アセスメント」、「他職種との連携による支援評価の継続」であることが明らかとなっている。

これらの課題を克服する各種ツールの作成を行ったので、Ⅰ情報収集と療養支援アセスメント、Ⅱ療養先の検討や支援方針の決定、Ⅲ多職種との連携による支援評価の継続の3つについて報告する。

## B. 研究目的

HIV 感染血友病等患者の医療と福祉・介護の連携課題である情報収集と支援評価を強化し、全国の包括的コーディネーション機能を均てん化すること。

## C. 研究

### Ⅰ．情報収集と療養支援アセスメント

#### (1) 研究目的

患者の病状と療養環境を不足なく聞き取り、適確なアセスメントを経て支援計画を立案できるツールの作成。

#### (2) 研究方法

前年度に実施したブロック拠点病院のコーディネーターナース（以下 CN と記す）を対象に行ったフォーカスグループディスカッションの調査結果から抽出された情報収集の困難な項目について再検討した。HIV 感染血友病患者の特性を不足なく情報収集できるよう項目を整理し、得られた患者情報からアセスメントを経て支援目標と支援内容を導き出せるよう記入用紙の改訂も行った。

#### (3) 研究結果

##### ①情報収集シート

現行のシートは情報収集に焦点をおいた構成となっていたが、質問の意図がわかりにくく、得た情報をアセスメントに活かすことができないという実

態が明らかとなっており、質問項目の見直しが課題となっていた。質問項目の再検討では、まず記入用紙を【医療】（資料1）と【介護・福祉】（資料2）に関する2つの情報に分けて、より系統立てて質問や回答がしやすいように改訂した。

【医療】情報収集シートは、血友病、肝炎、HIV 感染症やリハビリ、整形外科、訪問看護などについて、通院理由や利用目的、行われている医療やケアとその頻度の他、関連機関の名前や連絡窓口となっている担当者を記入し、必要時にすぐ連絡を取り連携がはかれるように工夫した。

【介護・福祉】情報収集シートの内容は、療養環境調整には必須の A. 家族背景、B. 経済状況、C. 生活歴、D. 患者の生活状況、E. 社会資源利用状況についての項目を盛り込んだ。前年度調査では、患者本人から聞き取る時間を確保できないことが課題としてあげられ情報収集を十分に行えていない施設も多かった。療養環境は、カルテ上では記載の無いことも多く、本人に直接確認し状況を判断しなければならない情報のため、介護・福祉情報収集シートには、在宅療養に必要な重点項目は漏れなく含めつつ簡素化を目指し情報収集にかかる時間的負担を軽減するよう改善した。

##### ②療養支援アセスメントシート

現行のシートではアセスメントがうまく行えないことが課題としてあがった。それは、患者自身がどのような診療や治療を受け、どのような生活を送ることが望ましいのかが分からないことが原因であり、複数の疾患をもった患者の支援特性の知識不足、院外の地域の多職種との連携による患者対応の経験不足からの課題であった。そこで情報収集を行うための情報収集シートとは別に【医療】【福祉・介護】の2つの療養支援アセスメントシートを作成した。いずれのシートも、それぞれの情報から挙げられる問題点とその解決策について、支援目標をもとに直接的な日々のケアや予防の他、連携が必要な職種とともに具体的な支援内容が掲載されている。HIV 感染血友病患者のケアの経験が少ない医療者でも、他職種と連携し、より患者の状況にマッチしたアセスメントと支援計画立案につながるようになっている。

##### (4) 考察

患者が必要なサポートを得て、より快適に療養生活を行うためには、HIV 感染血友病患者の特性をおさえながら、必要な情報を確実に収集することが必要である。今回改訂した情報収集シート、療養支援アセスメントシートを利用することで、患者から、必要な情報をより容易に収集できるとともに、得られた情報はアセスメントシートを利用し、福祉へつ



なげる前段階として、情報の整理と支援の要望をまとめ引き継ぐための準備を可能にすると考え。医療者が患者とともに療養上の問題を検討し、この準備段階を経ることで、患者視点の医療と福祉の連携のもと支援につながると考える。

## II. 療養先の検討や支援方針の決定に向けた支援プロトコルの作成

### (1) 目的

HIV 感染血友病等患者の療養先検討 / 決定に際し、全ての患者に活用可能な判断ツールとしてのプロトコルを作成する。

### (2) 方法

前年度調査において、HIV 感染血友病等患者の支援特性の明確化、療養支援アセスメントシートの評価、制度利用や施設入所に関連した問題点の整理を行い、支援プロトコルに組み込むべき内容の検討を行った。実際に支援プロトコルを作成するに当たり、ブロック拠点の CN を対象に行ったフォーカスグループインタビュー結果から、支援を包括するコーディネーション業務における看護師 (or ケアマネージメントの責任を負う職種) が積極的な情報提供・連携構築を行うための具体的な判断ツールの必要性が指摘された。

そこで、昨年度の調査内容・多職種へのヒアリング内容を基盤とし、患者の療養先・支援方針の決定のための具体的なポイント・アプローチ方法が明記されるようプロトコルを作成した。

### (3) 結果及び考察

#### STEP I 療養場所の選定

#### STEP II HIV 感染血友病等患者の基礎事項

#### STEP III 具体的な交渉のポイント

の3段階に分け、眼前の患者の療養場所、支援内容決定に向けた判断に活用できるプロトコルの作成を行った (資料3)。

STEP I: 療養場所の選定に関しては、疾患や背景の特殊性が必要以上に強調され、療養場所の可能性が狭まらないよう注意した ("HIV 感染血友病等患者の受け入れ OK な施設" 探しから始める人は多いが、それは効果的ではない)。他疾患と同様に既存の制度に則り、介護保険 / 障害福祉サービスの利用条件を軸に療養先選定のためのフローチャートを作成した。介護保険と障害サービスの併用が可能である事を把握していない担当も多いため、利用可能な制度・社会資源を活用できるよう注意を促している。

STEP II では、候補とした各療養先において、確認・対応が必要な HIV 感染血友病患者の支援特性について項目を整理した。

HIV や肝炎の有無による身体状況、製剤の輸注へ

の対応、関節の拘縮部位による介護上の注意点やリハビリの方針 (対応可能なスタッフ・施設の確保) など、患者毎の詳細確認が必要になるが、全ての患者で議論されるべきポイントを明記した。制度についても、シートの利用者がこのシートをチェック機構として使用できるよう、HIV 感染血友病等患者に関する制度・収入について網羅した。

最後の STEP III では、療養先を選定し依頼したが施設側の要因により受け入れが進まない場合などの“交渉”の必要性について記した。STEP II の項目を抑えるためには、受け入れ先の既存のサービスだけでは解決しない場合がある。例えば、施設スタッフの HIV/ 血友病への対応の不安、血友病を理解したりハビリスタッフの育成 (難病リハビリテーションの民間資格の講義・研修内容への組込を期待)、外部サービス利用に関する制約 (外部サービス利用不可の施設において障害サービスを追加利用したい場合) などが想定されるが、どのケースにおいても、既存の支援を活用しながら、あらゆる可能性を模索し支援を創る姿勢が重要である。

## III. 多職種との連携による支援評価の継続

本研究の中で作成した情報収集シートと療養支援アセスメントシートを活用し、患者に必要な支援が多職種との連携によって行われることが期待される。しかし、前年度調査による連携というキーワードには、多職種間での一方向の支援の依頼、つまり、単に該当する職種につなげることが連携であると考ええるスタッフも少なくない。地域スタッフに支援を依頼した後に実際の支援の評価をフィードバックしてもらうなど、実際の患者の状況に即した支援を行えるよう計画を立て直すことも必要である。医療と福祉・介護の連携においては、医療機関と地域という壁をとりはらい風通しの良い関係を保ちながら支援にあたるのが望ましい。このような医療と福祉・介護の連携について、実施評価の継続する循環システムがあってこそ、患者がいつの時でも実生活にマッチした支援を得ながら、充実した長期の療養生活を送ることができると考えられる。

拠点病院などの看護師に焦点を当てた医療と福祉・介護の連携課題である情報収集と支援評価の強化には、「①不足のない情報収集、②包括的アセスメント、③疾患特性を考慮した支援目標・内容の立案、④多職種とのチーム医療による支援評価の継続」の4つの構成要素から成り立つ一連の作業が可視化された。経験の少ない看護師が支援特性を考慮し的確にコーディネーション機能を発揮できるよう3つのツールを開発した。3つのツールが含まれた支援プログラム化の解説には、実践マニュアルとしてハ

ンドブック「薬害血友病患者の医療と福祉・介護の連携に関するハンドブック」（資料4）を作成した。その他、HIV 感染血友病患者の疾患や治療の概要、長期療養の課題、薬害 HIV 被害についても盛り込み、患者対応の姿勢づくりにも役立つよう作成した。実際のケース発生時には他職種が集まる勉強会を開催し、これらのツールを活用し、医療と福祉・介護の連携課題である情報収集と支援評価を強化し、全国の包括的コーディネーション機能を均てん化することに貢献できると考える。

## E. まとめ

本研究では、各種支援ツール、マニュアルを開発し、拠点病院の看護師のアプローチから始まる医療と福祉・介護の連携でコーディネート機能を強化し、患者への包括的な支援体制が築かれるよう提言した。

## 参考文献

- 1) 瀧 正志：「血液凝固異常症の QOL に関する研究」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）」
- 2) 柿沼章子：「全国の HIV 感染血友病患者の健康状態・日常生活の実態調査」平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「血液凝固因子製剤による HIV 感染被害者の長期療養に関する患者参加型研究分担研究報告書」
- 3) 安酸文子、鈴木純恵、吉田澄恵：ナーシンググラフィカ 成人看護学③セルフケアの再獲得，メディカ出版，2013 年 1 月。
- 4) 下司有加：在宅医療を支えるみんなに知ってほしいこと，平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究（研究代表者：白阪琢磨）」
- 5) 全国社会福祉協議会：障害福祉サービスの利用について，平成 26 年 4 月版。
- 6) 宇都宮宏子、山田雅子編集：看護がつながる在宅医療移行支援－病院・在宅の患者別看護ケアのマネジメント，日本看護協会出版会，2014 年 7 月。
- 7) 宇都宮宏子、三輪恭子編集：これからの退院支援・退院調整－ジェネラリストナースがつなぐ外来・病棟・地域，日本看護協会出版会，2011 年 4 月。
- 8) 一般社団法人全国訪問看護事業協会監修、篠田道子編集：ナースのための退院調整－院内チームと地域連携のシステムづくり，日本看護協会出版会，2012 年 12 月
- 9) 篠田道子著：多職種連携を高めるチームマネジ

- メントの知識とスキル，医学書院，2011 年 8 月。
- 10) 川島みどり著：チーム医療と看護，看護の科学社，2011 年 4 月。
  - 11) 向山憲男 医学監修、黒木信之 編集：患者さんにそのまま見せる！診療科別医療福祉相談の本【2014】第 6 版－在宅療養マニュアルを追加，日総研出版，2014 年 8 月
  - 12) 山田芳子著：図解でわかる介護保険の改正ポイント，アニモ出版，2014 年 11 月。
  - 13) 渡辺裕子監修：家族看護学を基盤とした在宅看護論＜2＞実践編，日本看護協会出版会，2007 年 3 月。
  - 14) 細田満和子著：「チーム医療」とは何か－医療とケアに生かす社会学からのアプローチ，日本看護協会出版会，2012 年 5 月。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

#### <国外>

- 1) Miwa Ogane, Toshiya Kuchii, Fumihide Kanaya, Shiomi Shibayama, Akiko Kakinuma, Katsumi Ohira, Junko Tanaka, Megumi Shimada, Kazuko Ikeda and Shinichi Oka, Barrier Assessment in Establishing Comprehensive Client-Level Coordination for Treatment and Medical Welfare of People Living with Hemophilia and HIV/AIDS in Japan, WFH 2014 World Congress in Melbourne, Australia

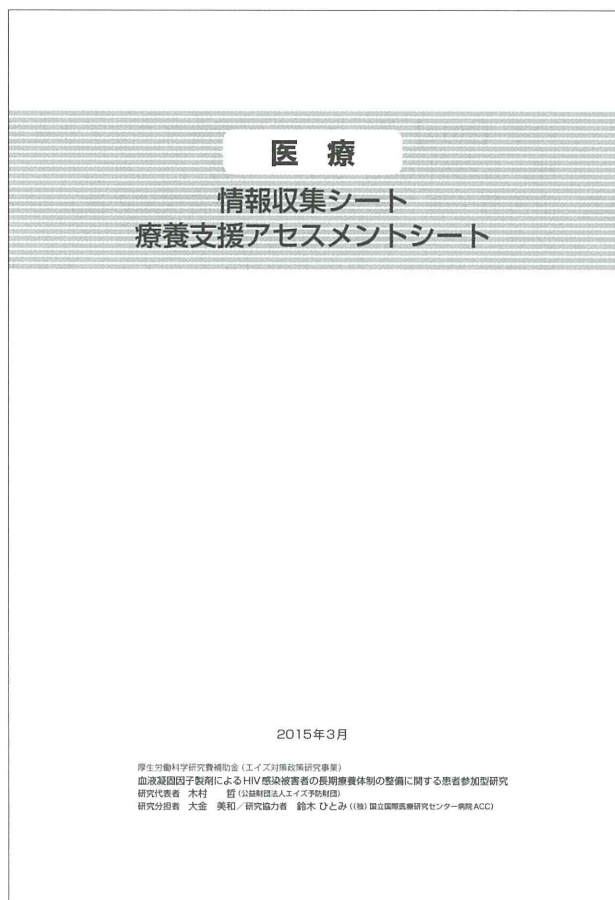
#### <国内>

- 1) 大金美和、塩田ひとみ、小山美紀、柴山志穂美、久地井寿哉、岩野友里、柿沼章子、大平勝美、池田和子、渦永博之、岡慎一、HIV 感染血友病患者の年代別による患患者視点の健康関連 QOL の実態調査。第 28 回日本エイズ学会学術集会・総会，2014 年 12 月。
- 2) 塩田ひとみ、大金美和、渡部恵子、坂本玲子、伊藤ひとみ、川口玲、石塚さゆり、山田三枝子、高山次代、羽柴智恵子、鍵浦文子、木下一枝、長興由紀子、城崎真弓、池田和子、渦永博之、菊池嘉、岡慎一、HIV 感染血友病患者の医療と福祉の連携へのアプローチ～療養支援アセスメントシートの検討～。第 28 回日本エイズ学会学術集会・総会，2014 年 12 月。

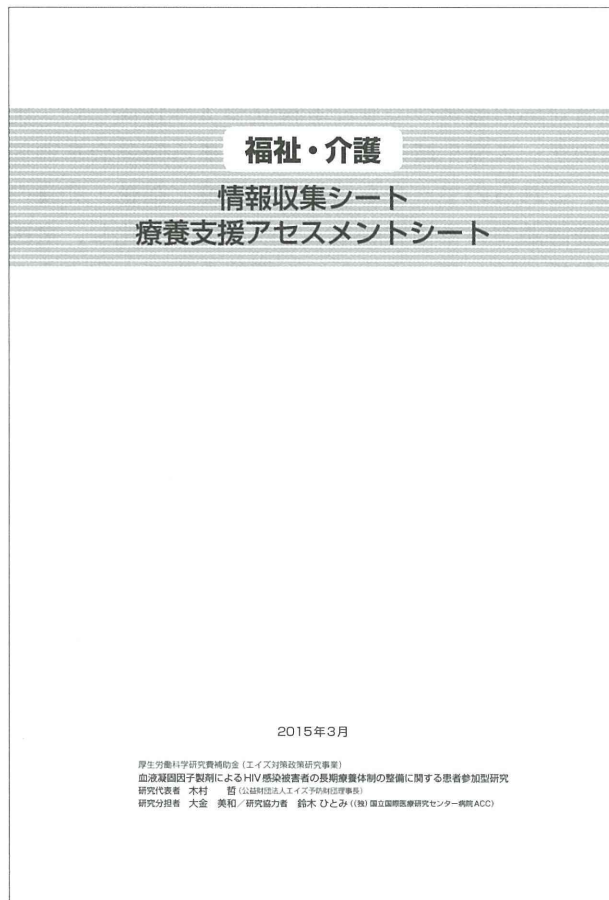
## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

資料 1：【医療】情報収集シートと療養支援アセスメントシート  
(内容は 338 頁参照)



資料 2：【福祉・介護】情報収集シートと療養支援アセスメントシート (内容は 337 頁参照)



資料 3：療養先検討シート (内容は 335 頁参照)



資料4：薬害血友病患者の医療と福祉・介護の連携に関する  
ハンドブック（内容は322頁参照）

