

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策政策研究事業）
分担研究報告書

血友病患者の心血管障害に関する研究

研究分担者 木内 英
東京医科大学・臨床検査医学分野・主任教授

研究要旨 薬害血友病患者の高齢化に伴い、従来見られなかった心筋梗塞や脳梗塞などの血栓性疾患（心血管疾患）が増えている。本研究では血友病患者における冠動脈CTや頭部MRIを行い、心血管障害の有病率とリスク因子を同定し、心血管障害の予防と対策に資することを目的とする。

A. 研究目的

血友病の心血管疾患に関する全国多施設共同疫学研究。日本人血友病患者における虚血性心疾患の大半は無症状であるため、介入検査の必要性が示唆されている。本研究では冠動脈CT、頭部MRI、脈波検査、吹田スコアについて調査し、冠動脈病変や頭部虚血性変化の有病率と関連リスク因子を抽出する。

B. 研究方法

冠動脈・脳血管系の血栓リスクを包括的に評価する前向き多施設共同研究を行う。対象は30歳以上の血友病200人（HIV感染40人、非感染160人）とし、調査項目は、血友病関連情報、合併症、HIV/HCV感染、吹田スコアを診療録より収集し、頭部MRI、冠動脈CT、脈波検査、血管炎症マーカー検査を実施する。主要評価項目は①カルシウムスコア（CACS）101点以上の有病率、②頭部MRIでPVH/DSWMH Grade 3以上の有病率とし、副次評価項目は①CACS 101点以上と関連リスク因子の関係、②頭部MRI Gr. 3以上と関連リスク因子の関連とする。

（倫理面への配慮）

研究実施にあたっては、倫理委員会審査を経たのち、文書によるインフォームドコンセントを取得する。

C. 研究結果

研究代表者施設にてパイロット研究を開始、44例（血友病A 38例、血友病B 6例）より同意を取得した。年齢の中央値は53歳、HIV感染 11例（25%）、高血圧 16例（36.7%）、高脂血症 7例（15.9%）、糖尿病 7例（15.9%）であった。冠動脈カルシウムスコア（CACS）100点以上は6例（13.6%）、このうち3例にカテーテル検査が行われ、うち1例が冠動脈バイパス術を施行された。CACS 100点未満38例と100点以上6例を比較したところ、糖尿病が3/38（7.8%）に対し4/6例（66.7%）と有意に多く（ $P=0.003$ ）、HIV感染症は8/38（21%）に対し3/6（50%）であった（ $p=0.154$ ）。現在パイロット研究が継続されており、78例の検査が終了した。2024年から多施設研究が開始される予定である。

D. 考察

40-79歳の一般日本人を対象とした冠動脈カルシウムスコア100点以上は23%と報告されているが、パイロット研究では13.6%とやや少なく、確定診断ベースでの海外報告と同様の傾向が認められた。

E. 結論

無症状の多い血友病患者における介入的検査による、心血管疾患の潜在的有病率とリスク因子が明らかとなりつつある。今後多施設共同研究への展開でHIVや凝固因子補充量などの関連性が統計学的に検証可能となる。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

- Shinozawa K, Niiya K, Fujimoto S, Bingo M, Fukutake K, **Kinai E**. Trisomy X conferring moderate hemophilia A by extremely skewed X-chromosome inactivation. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023 ;7(7):102233
- Hiramoto T, Inaba H, Baatartsogt N, Kashiwakura Y, Hayakawa M, Kamoshita N, Nishimasu H, Nureki O, **Kinai E**, Ohmori T. Genome editing of patient-derived iPSCs identifies a deep intronic variant causing aberrant splicing in hemophilia A. *Blood Adv*. 2023;7(22):7017-7027.
- Seita I, **Kinai E***. A multi-center, observational study to evaluate haemostasis following recombinant activated FVII treatment in patients in Japan with congenital factor VII deficiency. *Blood Coagulation Fibrinolysis* 2023 Jul 1;34(5):295-304.
- Yamaguchi T, Shinozawa K, Nagatoishi S, Mitsuhashi A, Bingo M, Inaba H, Amano K, Tsumoto K, **Kinai E***. In vitro validation of chromogenic substrate assay for evaluation of surrogate FVIII-activity of emicizumab. *Thromb Res* 2023; 222: 131-139.
- Miyashita R, Shinozawa K*, Inaba H, Amano K, **Kinai E**. Prolonged α -thrombin-related activation and delayed active protein C-associated degradation confer mild phenotype in a patient with severe hemophilia A with F8 p.H118R. *Int J Hematol*. 2022;116(4):489-499. doi: 10.1007/s12185-022-03381-1.
- Kinai E**, Ono M, Oh A, Ota M, Miyaguchi Y, Ueda H. Analysis of nationwide hemophilia care: A cohort study using two Japanese healthcare claims databases. *Health Sci Rep*. 2022 Jan 27;5(1):e498. doi: 10.1002/hsr2.498

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
なし

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策政策研究事業）
分担研究報告書

血友病成人患者の活動実態と出血状況調査

研究分担者 大野 久美子
東京大学医科学研究所附属病院関節外科 助教

研究要旨 薬害血友病患者は、発育に必要な小児期に活発な運動が行えていないため、身体機能が著し宇低下していくことが予想される。今後血友病患者の生活習慣等での予防を行うにあたり、身体機能を明らかにするために、現在の活動量、身体機能、サルコペニアの率を明らかにする。

A. 研究目的

血友病患者の関節症進行予防のための止血治療最適化に関する研究。分担者の研究では、血友病患者の高齢化とともに破綻出血が増加することが示された。血友病患者の関節状態や活動性に合わせた至適止血管理条件を検討し、関節症進行を予防するための止血治療の最適化条件を確立する。

B. 研究方法

本研究では成人血友病患者の現在の活動量、身体機能、サルコペニアに陥っている率を明らかにすることを目標に成人血友病患者を主に治療している日本血栓止血学会血友病診療ブロック拠点病院（医科研病院及び7共同研究機関）での前向き多施設共同研究を行う。対象は40歳以上の血友病男性患者400人（HIV感染80人、非感染320人）とし、調査項目は、血友病関連情報、合併症、HIV/HCV感染を診療録より収集し、関節機能の状態、身体機能の状況を測定し、過去と現在のスポーツなどの状況と日常生活の困難度に関する患者アンケートを実施する。主要評価項目は①体組成計での総筋量の測定、②アンケートと身体機能項目をあわせたサルコペニアの有病率、③血友病成人患者の出血率とし、副次評価項目は①身体機能低下に関する関連リスク因子の同定、②出血に関するリスク因子の同定とする。

（倫理面への配慮）

研究実施にあたっては、倫理委員会審査を経たのち、文書によるインフォームドコンセントを適切に取得する。

C. 研究結果

研究代表施設でのパイロット研究では29例（血友病A/B：25/4例）の筋力測定を行った。平均年齢53歳、HIV陽性率31%、HJHS28点、SMI7.1kg/m²であった。サルコペニア有病率はAWG（握力）6.9%、AWG（5回椅子立ち上がりテスト：STS）24.1%、AWG（SPPB）20.7%と測定方法により異なるが、下肢のサルコペニア率が高く、足関節の血友病性関節症と歩行能力が有意に関連していた（それぞれp=0.024, 0.044）。今後さらに例数を増やす。

D. 考察

先行報告では、健常アジア人男性のサルコペニアは平均76歳であったのに対し、本研究では50代からサルコペニア患者が存在し、特に下肢の筋力低下が強く、足

関節の関節症と歩行能力が有意に関連していた。平成28年に行われたアンケート調査でも、国際標準化身体活動質問票を利用した血友病患者の年代別（40～65歳）の中央値（METs*min/week）は、720～990であり、厚生労働省の推奨する1380に達していない。血友病患者では下肢の関節症や活動量低下が、若年でのサルコペニアをもたらしており、高齢化に伴い身体機能の著しい低下が懸念される。今後HIV非感染者も含めたより多くの患者を測定することで、データの傾向とリスク因子を慎重に評価していくとともに、止血治療との関連についても解析をすすめる。

E. 結論

今後、各施設での測定結果を収集し、血友病患者の活動量、身体機能の実態を明らかにし、サルコペニアの有病率、リスク因子を明らかにする。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

1. **Ono K**, Hirose J, Noguchi M, Asano K, Yasuda M, Takedani H. Extension Contracture Stiff Knee in Haemophilia: Surgical Timing and Procedure for Total Knee Arthroplasty. *Mod Rheumatol*. 2022.
2. **Ono K***, Takedani H. Surgical treatment of haemophilic pseudotumor with severe bone destruction: a case report *Mod. Rheumatol. Case Rep*. 5: 414-420, 2021.

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
なし

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策政策研究事業）
分担研究報告書

血友病患者の骨密度低下に関する研究

研究分担者 藤井 輝久
広島大学病院 輸血部 准教授

研究要旨 薬害血友病患者の高齢化に伴い、フレイルや筋力低下に伴うロコモティブ症候群が増えることが予想される。本研究は、関節症を有し、かつ運動量が低下しがちな血友病において、アンケート調査及び、骨塩定量検査、骨代謝マーカーを測定・解析し、血友病患者における骨粗鬆リスク因子を特定し、血友病患者の骨折予防と対策に資すること目的とする。

A. 研究目的

薬害血友病患者は長年運動を控えてきた人が多く、加齢によるフレイルや筋力低下に伴うロコモティブ症候群が懸念される。この結果、血友病性関節症の進行、ADLの低下、ひいては続発性に骨密度低下、骨折リスク上昇が懸念される。本研究では高齢化に伴う新たな合併症である骨塩低下・骨粗鬆症に注目し、それに関する疫学データの構築とリスク因子の解明を目的とする。

B. 研究方法

①各施設で倫理委員会承認を得た研究協力者の施設に通院する成人血友病患者を対象に匿名で、1)現在の治療状況、2)生活歴、3)余病、4)既往歴などについて、アンケート調査を行う。
②また同じ患者において、各施設で骨塩定量検査（大腿骨頸部及び腰椎）及び日常診療で行う採血時に6ml追加で採血を行い、骨代謝マーカーの検査を行う。
③①②で得たデータをアンケート調査と同じ匿名化番号とした上で、研究分担責任施設の広島大学へ送付する。
④広島大学にて、各患者のアンケート調査と検査データをデータクレンジングし、骨塩データに対して、どのアンケート項目や検査項目が影響を及ぼしているか統計学的解析を行う。
（倫理面への配慮）

研究実施にあたっては、倫理委員会審査を経たのち、文書によるインフォームドコンセントを取得する。

C. 研究結果

広島大学病院における調査では、対象者は32人（血友病A/B：29/3例）。インヒビター（現在または既往）は6人。HIV陽性は9人。腰椎の骨密度(g/cm²)及びYAM(%)の中央値はそれぞれ0.920、88%、人工関節置換術部位を除く大腿骨頸部では右0.694、80%、左0.690、79.5%であった。YAM 70%未満（骨粗鬆症と診断）は、腰椎ではゼロ、大腿骨頸部では右で5人、左で7人であった。大腿骨頸部で骨粗鬆症とされた10人のうち、8人が同側に膝関節症を有していた。血清P1NP(μg/L)、TRACP-5b(mU/dL)、25OHビタミンD(pg/mL)の中央値はそれぞれ55.2、328、16.9と、ビタミンD欠乏が多かった。現在、初年度研究参加3施設（広島大学病院など）に加えて、北海道大学病院など7施設で年度内に研究開始予定である。

D. 考察

広島大学でのパイロット研究では、血友病患者の骨密度は腰椎では保たれているが、大腿骨頸部では10/29人（34%）で骨粗鬆症を認め、骨密度が中央値0.694と著しく低下していた。このうち8人で血友病性膝関節症を有しており、下肢関節症が下肢骨密度低下の主因である可能性が示唆された。下肢関節の関節症が荷重不足をもたらし、結果大腿骨頸部の骨密度低下を引き起こす一方で、腰椎の骨密度低下は軽微にとどまる傾向が示唆された。今後症例を蓄積することで統計学検討を行う必要がある。

E. 結論

骨密度の低下は関節症のある側の長管骨に好発することより、血友病患者では関節症による運動・加重制限が原因となって、局所的に起こることが想像される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Iwaki D, Kawae T, Hirota T, Yamasaki N, Fujii T, Nishimura S, Kobayashi M, Kimura H. Evaluation of physical function of adult patients with hemophilia by physiotherapist at summer camp. J Physc Ther Prac Res 30:127-128, 2022.
2. Kashiwakura Y, Baatartsogt N, Yamazaki S, Nagao A, Amano K, Suzuki N, Matsushita T, Sawada A, Higasa S, Yamasaki N, Fujii T, Ohmori T. The seroprevalence of neutralizing antibodies against the adenovirus-associated virus capsids in Japanese hemophiliacs Molecular Therapy 27:404-417, 2022.
3. Nagao A, Chikasawa Y, Sawada A, Kanematsu T, Yamasaki N, Takedani H, Nojima M, Fujii T, Suzuki N, Matsushita T, Higasa S, Amano K. Haemophilia and cardiovascular disease in Japan: Low incidence rates from ADVANCE Japan baseline data. Haemophilia 29(6):2859-2868, 2023.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
なし

