

厚生労働行政推進調査事業費補助金（エイズ対策政策研究事業）  
分担研究報告書

血友病患者の凝固機能及び血友病診療の包括的チーム医療に関する研究

研究分担者 矢田 弘史 国立病院機構大阪医療センター 血友病科 科長

研究要旨 血友病患者の治療は凝固因子製剤の在宅定期補充療法が一般的となり、個人医院を含む地域医療機関が日常診療の中心的な役割を担う現状がある。これは患者にとって利便性の観点からは歓迎すべき状況である一方で、血友病治療製剤の多様化により従来の凝固機能測定によっては適切な凝固機能評価が困難な状況が生まれており、またインヒビター出現などの未解決課題が依然として存在し、血友病診療ブロック拠点病院における血友病専門医との連携が重要となっている。そこで、本研究では、血友病診療ブロック拠点病院における血友病患者の症状、治療及び受診動向を調査し、血友病包括チーム医療のデータベースを構築するとともに、多様化する血友病治療環境下における患者の凝固機能を、従来の凝固機能検査に加えてさまざまな方法で測定評価し、さらに FVIII(FIX)遺伝子解析を行い、血友病の病態を多面的に評価する。それにより、病態に応じた医療資源の適正使用に貢献することを目的とする。

#### A. 研究目的

血友病患者の治療は、血液凝固第 VIII 因子 (FVIII) または FIX 製剤の在宅定期補充療法が一般的であり、個人医院を含む地域医療機関が日常診療及び製剤処方の手取りとなる場合が多い。製剤投与を受けた患者の一定数には抗 FVIII (または FIX) 同種抗体 (インヒビター) が出現することが知られており、インヒビターが出現すると止血治療が困難となるため、血友病医療の課題となっている。インヒビター出現時の治療および不慮の破綻出血や周術期の止血治療などにおいて、血友病診療ブロック拠点病院における血友病専門医との連携が不可欠である。一方、近年、血友病治療は、半減期延長型遺伝子組換え製剤や凝固因子代替新規抗体製剤の開発によって多様化しているが、例えば、新規抗体製剤投与中には APTT が過度に短縮するため、従来の凝固測定法では患者の正確な凝固機能が評価困難となる

などの新たな課題が出現している。

治療環境の向上に伴い、血友病患者のライフスタイルが変化しており、個々の症状・運動強度に応じた個別化医療を軸として、血友病専門医、整形外科医、口腔外科医、薬剤師、MSW、心理士、PT やコーディネーターが連携して行う包括的なチーム医療が極めて重要である。

そこで、本研究では、血友病診療ブロック拠点病院における血友病患者の症状、治療及び受診動向を調査することにより、血友病患者の病態・ニーズに沿った治療の標準化を進め、血友病包括的チーム医療のモデルを構築する。さらに、血友病患者の凝固機能を古典的な凝固検査に加えて global assay (包括的凝固機能検査) により評価するとともに、FVIII (または FIX) 遺伝子変異を調べ、インヒビター発生リスクを含めた詳細な病態解明を行うことを通じて、多様化する血友病治療環境においてより病態に即し

た医療資源の適正使用に貢献することが本研究の目的である。

## B. 研究方法

血友病診療ブロック拠点病院における血友病患者の受診動向・治療状況の調査、血友病患者の凝血学的特性解析、血友病患者の *F8* (*F9*) 遺伝子解析の3つの柱で研究を実施する。

1996年4月1日から2021年5月1日の間に、大阪医療センター、奈良県立医科大学附属病院、三重大学附属病院いずれかに受診歴のある先天性血友病患者を対象に、それぞれの医療機関において診療録から調査項目について情報抽出する。また、大阪医療センターおよび奈良県立医科大学附属病院では、通常診療の一環として行う採血にあわせて古典的および包括的凝固検査を実施する。

令和3年度はそれぞれの研究体制の準備と、プロトコルの作成、臨床研究倫理申請を実施する。

令和4年度は以下の通り。血友病患者の受診動向については、データ収集を開始する。300例を目標とする。大阪医療センター、奈良県立医科大学附属病院、三重大学附属病院に受診歴のある先天性血友病AまたはB患者を対象に、診療録から患者基本背景、症状、血友病の治療歴、手術歴、合併症、他院受診状況などの情報を抽出する。

血友病患者の凝固機能解析については、大阪医療センターまたは奈良県立医科大学附属病院を受診した血友病患者を対象に、Rotational thromboelastometry (ROTEM) またはトロンビン生成試験や凝固波形解析検査による包括的凝固機能を測定し、さまざまな治療環境下での凝固機能評価を行う。50例を目標とする。

血友病患者の *F8* (*F9*) 遺伝子解析は大阪医

療センターまたは奈良県立医科大学附属病院を受診した症例を対象とし、解析を開始する。

令和5年度も引き続きデータを収集し、得られたデータの統計解析を行う。また、それぞれの結果の関連性について検討を行う。

(倫理面への配慮)

大阪医療センターでの臨床研究倫理審査を受け、一括審査により、『血友病診療ブロック拠点病院における血友病患者の受診動向及び個別化治療の実態に関する調査研究』(ONH21075)が実施承認された(2021年11月10日)。

血友病患者の凝血学的特性解析に関する研究および血友病患者の *F8* (*F9*) 遺伝子解析研究について、現在、倫理審査準備中である。

## C. 研究結果

本年度は、大阪医療センターでの臨床研究倫理審査を経て、『血友病診療ブロック拠点病院における血友病患者の受診動向及び個別化治療の実態に関する調査研究』の多施設共同研究体制を整備した。本研究の実施承認後、大阪医療センターに通院している先天性血友病A患者125人を対象に、血友病性関節症の実態について *preliminarily* に調査を行った。その結果、血友病Aの重症度と関節症の保有率には相関が認められ、特に重症血友病A患者の間では、関節症を有する患者は関節症のない患者よりも年齢が高く、一次定期補充療法を行った患者の方が関節症の保有率が低いということが示された。本結果の詳細については、次年度の日本血栓止血学会学術集会にて発表する予定である。

## D. 考察、E. 結論

本年度は、主に研究体制の準備を行い、血友病診療ブロック拠点病院における血友病患

者の受診動向及び個別化治療の実態に関する調査研究について実施承認を得た。今後データ収集を進め、血友病患者の治療実態について多施設での調査を進行する予定である。また、血友病患者の包括的凝固機能検査 (ROTEM, 凝固波形解析, トロンビン生成試験など) 及び *F8(F9)* の遺伝子解析についても引き続き研究実施体制を整備し、順次実施・評価していく予定である。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし。

##### 2. 学会発表

矢田 弘史,他. 血友病性関節症を合併した血友病 A 患者における歩行時の下肢運動機能についての定量的評価. 第 43 回日本血栓止血学会学術集会, 2021 年 5 月, 宮崎, web 開催. 【一般口演】

矢田 弘史. 国内最大規模の血友病患者の遺伝子解析および前向き追跡調査研究(J-HIS2)からみた小児血友病医療の展望. 第 63 回日本小児血液・がん学会学術集会, 2021 年 11 月, 大阪, web 開催. 【シンポジウム】

矢田 弘史, 野上 恵嗣. 実臨床における遺伝子検査の意義. 第 16 回日本血栓止血学会学術標準化委員会シンポジウム 血友病部会, 2022 年 2 月, web 開催.【シンポジウム】

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。