

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* (または *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、理学療法士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、血友病患者の凝血的特性解析、血友病患者の *FVIII (FIX)* 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した。令和 4 年度は以下の通りである。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 *FVIII (FIX)* 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)。また、血友病患者の凝血的特性解析に関する研究 (ONH22005) および血友病患者の *FVIII (FIX)* 遺伝子解析研究 (ONH22053) についても、大阪医療センターにて臨床研究倫理審査を経て、それぞれ 2022 年 7 月 11 日および同年 10 月 24 日に実施承認を得た

C. 研究結果

本年度は、令和 3 年度に引き続き大阪医療センターでの研究体制を整備し、それぞれの研究を順次進行した。『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』の中で、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調査実施し、その成果を第 44 回日本血栓止血学会学術集会にて公表した。当院の血友病 A 患者の年齢中央値は 45 歳で、そのうち関節症を有する患者 (n = 81, 66.9%) の大部分 (86.4%) は重症血友病 A であった。重症血友病 A 患者年齢 (中央値) は、関節症なし群 (23 歳) よりも関節症あり群 (45 歳) が高年齢であった。足関節及び膝関節症はより低年齢からみられる一方、股関節症は遅れて症状が出現し、肘関節症は多くの年齢層でみられ

た。30歳未満の重症血友病 A 患者 15 人においては、定期補充療法開始前の関節内出血率に関節症なし群と関節症あり群の間で差があり、一次定期補充療法の重要性が改めて示唆された。これらの患者中 12 人にスポーツ活動の有無について聴き取り調査を行った結果、9 人 (75%) がスポーツ活動を実施しており、統計学的有意差は認めないが、関節症あり群のスポーツ実施率 (85.7%) は関節症なし群 (60.0%) よりも高い傾向がみられた。30歳未満患者における定期補充療法導入後のトラフ FVIII:C (中央値) は、関節症なし群 (2.0 IU/dL)、関節症あり群 (1.4 IU/dL) とともに差はなく、さらなるレジメンおよびアドヒアランスの改善が望まれた。中等症・軽症血友病 A 患者年齢 (中央値) は、関節症なし群 (56 歳) と、関節症あり群 (49 歳) で差はなかった。定期補充療法導入率は 32.5% で、定期補充療法開始年齢 (中央値) は、関節症なし群 (46.5 歳)、関節症あり群 (45 歳) とともに差はなく、関節症出現と定期補充療法開始前の関節内出血に統計学的有意な関連がみられた。

血友病患者の凝血学的特性解析に関する研究 (ONH22005) では、15 人の血友病患者について ROTEM により全血凝固能の測定評価を実施した。その結果、第 VIII 因子機能を代替する新規抗体製剤である emicizumab を使用中の血友病 A 患者 (n=14) では、通常の凝固検査である APTT は正常以下 (< 23 - 23.5 秒) となり凝固機能を適切に反映しないのに対し、ROTEM の代表的パラメータである CT および CFT で評価すると、その凝固機能は軽症血友病 A 相当であり、より実態を反映する結果が得られ、包括的凝固能の重要性を示唆した。血友病患者の *FVIII (FIX)* 遺伝子解析研究 (ONH22053) については、5 人の血友病患者の同意を取得し、順次解析に着手して

いる。

D. 考察、E. 結論

本年度は、前年度に引き続き、研究体制の準備を行った。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、各共同研究施設でのデータ収集を進行中であるが、今後統合解析を行う。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 *FVIII (FIX)* の遺伝子解析についても順次実施・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、西田恭治。大阪医療センターにおける血友病 A 患者の関節症の実態と関節症発生関連因子に関する検討。第 44 回日本血栓止血学会学術集会、2022 年 6 月、宮城。

矢田弘史、他。抗凝固因子低下合併血友病 A 患者モデル血漿におけるエミシズマブの凝固機能のトロンビン生成試験による評価。第 84 回日本血液学会学術集会、2022 年 10 月 14 日、福岡。

矢田弘史。Genetic background of inhibitor development in patients with hemophilia from Japan Hemophilia Inhibitor Study (J-HIS). 第 64 回日本小児血液・がん学会学術集会、2022 年 11 月、東京。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし