

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 QOL 向上に資するための療養に関する
コメディカルスタッフが直面している特殊性についての研究

研究分担者 松本 剛史 三重大学医学部附属病院 輸血・細胞治療部 講師 副部長

研究要旨 血友病患者の QOL 低下の最も大きな要因は、繰り返す関節内出血にて発症する関節症であるが、それに加え、個々の血友病患者には様々な病状や治療背景があり、患者や家族にはそれぞれ異なる困難や苦悩を持っている。頭蓋内出血の後遺症で障害が残し、治療により HIV・HBV・HCV といった曝露を受け治療の継続が必要な患者も多い。感染被害を受けたことや、直接的・間接的に差別や偏見を受けたことがトラウマになって、根源に不安や医療不信を抱きながら医療の提供を受けている患者も存在する。医療者側がより良いと考えられる治療を提案しても、自己流の治療を継続する患者が多い。逆に、血友病や HIV ということで医療者側から治療提供を拒否される事例もいまだに経験される。このような複雑な背景を持った血友病患者に対し、適切な治療をどのように提供するのが最善であるかを検討した。とりわけ、関節症を発症している患者は QOL の低下がみられ、関節機能を維持するためには患者自身による理学療法のセルフマネジメントは非常に重要であり、理学療法士の信頼などの関係性がリハビリテーションの効果を得るために必要である。患者のニーズに対応するため、患者がリハビリテーションに対して抱いている印象を調査し、血友病医療において患者と如何に関わるべきかを提言するため、関節の理学療法のセルフマネジメントについて、調査票を用いてアンケートを行った。経験のある患者はリハビリテーションを受けることについて評価が高く好印象であった。すべての患者にリハビリテーションを経験させ、セルフトレーニングの有用性を教育することが必要であり、その体制の整備を進めることが重要である。

A. 研究目的

血友病は慢性疾患であるため、病院と一生かかわりを持たねばならない。そのため、医師・歯科医師・看護師・理学療法士・薬剤師・臨床検査技師・臨床心理士などのスタッフの役割が他疾患に比べ大きい。にもかかわらず、エイズ拠点病院や血友病診療拠点病院以外の多くの病院では数名程度しか診療していない医療機関が多い。一方で、医療スタッフにとって血友病診療特有の難しさがある。血友病患者の QOL 低下の最も大きな要因は、繰り返す関節内出血にて

発症する関節症であるが、それに加え、個々の血友病患者には様々な病状や治療背景があり、患者や家族にはそれぞれ異なる困難や苦悩を持っている。頭蓋内出血の後遺症で障害が残っている患者も少なくなく、治療により HIV・HBV・HCV の曝露を受けそのための治療が必要な患者もいる。感染被害を受けたことや、直接的・間接的に差別や偏見を受けたことがトラウマになり、根源に不安や医療不信を抱きながら医療の提供を受けている患者も存在する。より良いと考えられる治療を医療者側が提案して

も、自己流の治療を継続する患者が多い。逆に、血友病や HIV ということで医療者側から治療提供を拒否される事例もいまだに経験される。血友病患者は止血療法の進歩によって、重症の出血をきたすことも少なくなり、関節症の発症や進行も抑制されてきている。しかしながら、生活面一般についてまだまだ課題が残されており、ことに、非加熱血液凝固因子製剤による HIV 感染血友病等患者や、過去の出血にて障害をすでに持った患者における医療の質の向上のためには、多様な合併症や障害を持った血友病患者の特殊性を考慮しつつ、個々の患者に対して多様なニーズに対応することが必要となる。とりわけ、関節症を発症している患者は QOL の低下がみられ、関節機能を維持するためには患者自身による理学療法のセルフマネージメントは非常に重要であり、理学療法士の信頼などの関係性がリハビリテーションの効果を得るために必要である。多様な背景の患者において、解決すべき課題を明らかにし、コメディカルを含めた医療者がその課題に対してどのように取り組めば最善の治療環境を提供することができるかを明らかにすることと、患者のニーズに対応するため、患者がリハビリテーションに対して抱いている印象を調査し、血友病医療において患者と如何に関わるべきかを提言することを目的とする。

B. 研究方法

三重大学医学部附属病院はエイズ中核拠点病院である。三重県庁、県内のエイズ拠点病院、保健所の関係者で三重県エイズ治療拠点病院連絡会議を開催し、県内の HIV 感染症の状況について情報共有し、三重 HIV 感染症講演会を年 1 回開催し、講演での話題提供と情報交換を行っている。院内では、HIV 診療を行っている医師とコメディカル

スタッフで定期的に HIV カンファレンスを開催し、HIV 診療に全体の情報交換を行い、患者情報の共有と個別の対応などを協議している。また、三重大学医学部附属病院は日本血栓止血学会血友病診療連携委員会のブロック拠点病院で、院内外からの血友病患者のコンサルトを受け、治療変更などの際にコンサルトを受け、患者と主治医へのアドバイスや患者と家族への注射指導も行っている。関節症を発症している患者も多いため、関節症の有無と重症度と年齢の関係を調査した。2022 年度から血友病関節症の包括外来を整形外科に開設し、関節機能の評価し現在の治療の見直しとフォローアップを行っている。三重県内で開催される講演会やミーティングで、歯科医師、コメディカル向けに HIV 感染症と血友病の診療について啓蒙活動を行った。これらの活動の中で、コメディカルスタッフが血友病患者と関わりながら問題点や課題を整理した。2023 年度には三重大学医学部附属病院に通院している血友病患者に対し、関節の理学療法のセルフマネージメントについて、調査票を用いてアンケートを行った。調査項目は年齢、性別、重症度、在宅注射の有無、定期注射の有無、普段の運動の頻度や強度、現在の関節の状態を基本情報として調査し、関節症の痛みに対してどのような対応を取っているか、これまでのリハビリテーションやセルフトレーニング指導を受けた経験、セルフトレーニングについての取り組みや印象について自由記載いただいた。

(倫理面への配慮)

本研究では、患者情報・検体を用いた臨床研究の倫理的問題については、倫理審査委員会の承認を得る。臨床研究を遂行する上で倫理講習を受講し、患者の人権面に関してはインフォームドコンセントを十分に行うとともに、個人情報保護のルールを遵

守している。

アンスが悪いといった特徴があった。

C. 研究結果

1) 三重県エイズ治療拠点病院連絡会議

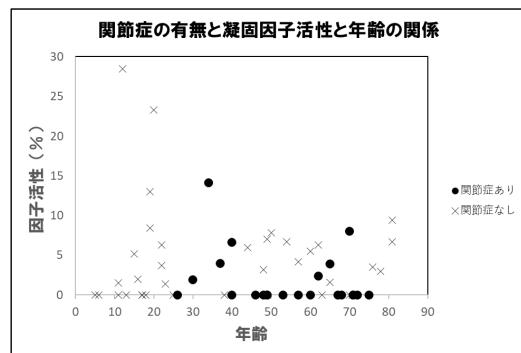
各拠点病院、三重県薬務感染症対策課、保健所から、2020 年以降 COVID-19 パンデミック下において、保健所での検査数の減少により新規陽性者数の減少がみられ、拠点病院からは新規患者の減少が報告された。5 類に移行後は徐々に検査数は回復傾向ではあるが、最近は自費での郵送検査などで HIV 感染が発覚する事例もあり動向を注視する必要がある。県内 HIV 曝露事象後の感染防止体制の整備の進捗と各医療機関の協力体制について話し合われ、とりわけ歯科連携について、歯科医師会も含めて意見交換が引き続きなされている。

2) 三重 HIV 感染症講演会

2021 年度から 2023 年度まで毎年一回講演会を開催した。その中で最近の HIV 感染者の動向が県内の保健所やエイズ拠点病院から報告され情報を共有した。特別講演で 2021 年度には大妻女子大学非常勤講師の高田知恵子先生、2022 年度には大阪市立総合医療センターの白野倫徳先生、2023 年度には名古屋医療センターの今橋真弓先生を招聘し県内の HIV 診療や行政に関わるスタッフの知識のブラッシュアップを図った。

3) 関節症の有無と重症度と年齢の関係、血友病関節症の包括外来開設

三重大学病院通院中の患者 56 名で、自覚する関節症の有無を●×で表し、年齢と凝固因子活性値でプロットした。X 軸上のプロットは凝固因子活性 1 % 未満の重症患者であるが、40 歳以上の重症患者のほとんどは関節症を発症していた。中等症と軽症で関節症を発症している 7 名はスポーツや仕事での活動強度が高い、筋神経疾患を合併し関節への負担が大きい、通院コンプライ



関節症の発症や進行は血友病患者の QOL を著しく低下させるため、早期発見と早期の治療介入のために、三重大学医学部附属病院整形外科に血友病関節包括外来を開設した。肩・肘・股・膝・足の各関節の X 線、超音波、理学的所見をチェックして評価を行い、関節保護の重要性を患者に教育し、早期の関節症を発見し早期に治療介入を行っていくことと、継続的に整形外科の定期フォローを受けていた額こととした。リハビリテーションについてのアンケートでは、定期的にリハビリを継続して行っている患者では、「筋力アップすることで歩行がしやすくなり、痛みも軽減する。」「日々セルフトレーニングを行うことで関節の動く範囲が広がった。出血が減った。」といった高評価のコメントがあった。また、関節症の状態が悪い患者で手術の経験のある患者でリハビリテーションの経験があり、「リハビリやセルフトレーニングで関節が少し大きく動かせるようになり痛みが減った。」とやはり高評価のコメントがあった。一方で関節症がある患者でリハビリ経験のない場合でリハビリを受けてみたいという患者がいる一方で、逆に「リハビリで出血するが怖い」「痛いことはしたくない」といったネガティブな印象を持っている患者が存在した。

4) 血友病患者特有の姿勢についての探求

血友病患者が医療者から医療行為を受ける姿勢について、血友病患者に関わりを持っている医療者への聞き取りを行った。病歴が非常に長いので患者自身の意見がありこだわりが大きいことから、医療者との信頼関係を築くのに時間がかかることがあるが挙げられた。幼少時から通院されており、多くの医療者との接点があり不快な思いをした経験を持っている患者も多い。医療者からすると警戒されている印象を持つてしまうことがある。こだわりも強くもっており、例えば、医療者が勧めても、そのようなことは絶対出血を招くなどと考えて受け入れてもらえない場合がある。次に血友病患者に特徴的なこととしては、多関節に障害があることである。疼痛耐性が強く我慢強すぎると生活面で不自由を感じていてもそれを訴えることが少ない。身体障害者手帳を持っている患者であっても何十年も更新せず低い等級のままになっている事例もある。長い病歴の中で血友病であるが故に負ってしまった苦い経験をお持ちである患者には、時間をかけて個々の患者の歴史を理解しそれを踏まえた上で関係を構築する必要がある。生活面についての聞き取りが大事で、苦労を自身で抱え込んでいる患者も多く、地域包括支援センター・MSW・ケアマネージャーなどが積極的に介入福祉資源の活用を促すことも必要である。

5) HIV・血友病診療の啓蒙活動

HIV・血友病の患者を普段はあまり診療することない歯科医師、薬剤師向けに啓蒙を行った。三重県歯科医師会の歯科医療関係者感染症予防講習会にて講演を行った。HIV 感染症については基礎から治療薬の発展と感染リスクと予防対策について、血友病についても基礎から治療薬の発展と歯科処置時の止血の留意点などを提示した。薬剤師向けには、血友病についての基礎から

治療薬の発展について講演を行った。講演後は患者が診察時に表出しなかった訴えや治療上の問題を薬剤師が病院に知らせ情報共有ができるようになった。これまでより院外薬局とのコミュニケーションが円滑となり、連携が従来に比べうまくいくようになった。

D. 考察

血友病は出血のたびに強い痛みで活動が困難になる。関節出血を繰り返すによって体が不自由な場合があり、HIV・HBV・HCV 感染により関連病態を発症している場合もある。このような病状の先天性でかつ遺伝性の慢性疾患を抱えている血友病患者は、自身のおかれた状況をどのように受け入れているかによって、生き方が異なってくる。現状を改善すべく、前向きに治療や療養に取り組めている患者も多くいるが、長年の経験から病気の知識のアップデートができず、医療者からのアドバイスを受け入れず自己流の治療となり、アドヒアランスが悪くなっている患者も存在する。医療者は患者の考えを尊重しつつ話し合い、患者と医療者が到達する合意である「コンコーダンス」を実践せねばならない。コンコーダンスを上手く実践していくためには、まずは自己効力感(セルフエフィカシー)を高めていく必要がある。それを行動変容に結びつけるために、輸注・出血・活動(屋外での行動や運動)の記録をつけてもらうなどのセルフモニタリングを実行させ、医療者がその評価を患者に向けてフィードバックすることが有用であると考えられる。関節症進行を抑制するためには、すべての患者にリハビリテーションを経験させて、セルフトレーニングの有用性を教育することが必要と考えられた。

E. 結論

エイズ拠点病院や血友病診療拠点病院以外の施設においても、血友病や HIV 陽性患者の受け入れがスムーズになるよう、今後も広く啓蒙活動を行っていく必要がある。看護師・薬剤師・理学療法士・臨床心理士・栄養士・社会福祉士などコメディカルスタッフは、血友病患者の療養環境改善についていかに取り組むべきかを検討し、個々の患者や家族にいかに寄り添いながら指導や介入を検討していくべきである。そのためには、患者が医療者に困っていることについて気軽に相談できる環境と信頼関係を構築する必要がある。関節症が進行するのは仕方がない、日常生活に支障があるのは仕方がない、などと感じてあきらめている患者も存在するが、医療者に向いていろいろな SOS を出してもらえる環境を整備し、患者がアドバイスを求め、利用できる制度はないかなどの質問が表出しやすいように、さまざまな具体的なことを医療者のほうから尋ねていく必要がある。患者の自己効力感を高めさせて行動変容へと導ける指導法で医療者は介入していく必要がある。関節症の予防や進行を防ぐためにリハビリテーションは重要であることを患者や医療者に周知し、受診を勧奨するために、整形外科とリハビリテーション科と連携し、血友病患者がリハビリテーションを受けやすくなるための体制の整備づくりを進めていく必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Wada H, Ichikawa Y, Ezaki M, Shiraki K, Moritani I, Yamashita Y, Matsumoto T,

Masuya M, Tawara I, Shimpo H, Shimaoka M. Clot Waveform Analysis Demonstrates Low Blood Coagulation Ability in Patients with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *J Clin Med.* 10:5987. 2021.

Wada H, Ichikawa Y, Ezaki M, Matsumoto T, Yamashita Y, Shiraki K, Shimaoka M, Shimpo H. The Reevaluation of Thrombin Time Using a Clot Waveform Analysis. *J Clin Med.* 10:4840. 2021.

Maeda K, Wada H, Shinkai T, Tanemura A, Matsumoto T, Mizuno S. Evaluation of hemostatic abnormalities in patients who underwent major hepatobiliary pancreatic surgery using activated partial thromboplastin time-clot waveform analysis. *Thromb Res.* 201:154-160. 2021

Kashiwakura Y, Baatartsogt N, Yamazaki S, Nagao A, Amano K, Suzuki N, Matsushita T, Sawada A, Higasa S, Yamasaki N, Fujii T, Ogura T, Takedani H, Taki M, Matsumoto T, Yamanouchi J, Sakai M, Nishikawa M, Yatomi Y, Yada K, Nogami K, Watano R, Hiramoto T, Hayakawa M, Kamoshita N, Kume A, Mizukami H, Ishikawa S, Sakata Y, Ohmori T. The seroprevalence of neutralizing antibodies against the adeno-associated virus capsids in Japanese hemophiliacs. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2022 Oct 27;27:404-414.

Wada H, Shiraki K, Matsumoto T, Suzuki K, Yamashita Y, Tawara I, Shimpo H,

Shimaoka M. A Clot Waveform Analysis of Thrombin Time Using a Small Amount of Thrombin Is Useful for Evaluating the Clotting Activity of Plasma Independent of the Presence of Emicizumab. *J Clin Med.* 2022 Oct 18;11(20):6142.

Nogami K, Taki M, Matsushita T, Kojima T, Oka T, Ohga S, Kawakami K, Sakai M, Suzuki T, Higasa S, Horikoshi Y, Shinozawa K, Tamura S, Yada K, Imaizumi M, Ohtsuka Y, Iwasaki F, Kobayashi M, Takamatsu J, Takedani H, Nakadate H, Matsuo Y, Matsumoto T, Fujii T, Fukutake K, Shirahata A, Yoshioka A, Shima M; J-HIS2 study group. Clinical conditions and risk factors for inhibitor-development in patients with haemophilia: A decade-long prospective cohort study in Japan, J-HIS2 (Japan Hemophilia Inhibitor Study 2). *Haemophilia.* 2022 Sep;28(5):745-759.

Wada H, Shiraki K, Matsumoto T, Shimpo H, Shimaoka M. Clot Waveform Analysis for Hemostatic Abnormalities. *Ann Lab Med.* 2023 Nov 1;43(6):531-538.

Matsumoto T, Wada H, Shiraki K, Suzuki K, Yamashita Y, Tawara I, Shimpo H, Shimaoka M. The Evaluation of Clot Waveform Analyses for Assessing Hypercoagulability in Patients Treated with Factor VIII Concentrate. *J Clin Med.* 2023 Sep 30;12(19):6320.

松本剛史：フォン・ヴィレブランド病の疾患・診断・治療、日本臨床検査医学会誌 71 卷 5 号 ページ 347-352、2023 年

王碩林、永春圭規、鈴木和貴、蜂矢健介、西村廣明、松本剛史、俵功：後天性血友病 A に対する thromboelastography によるモニタリングの経験、臨床血液 64 卷 5 号 ページ 338-342、2023 年

2. 学会発表

National registries, T Matsumoto. Association for Haemophilia and Allied Disorders - Asia Pacific (AHAD-AP) Annual Scientific Meeting. Sep. 2023. Bangkok, Thailand.

松本剛史. リアルワールドデータからみる適切な血友病診療とは-過去・現在・そして未来へ- 指定発言 患者がレジストリに期待すること. 中外スポンサードシンポジウム. 第 43 回日本血栓止血学会学術集会.2021 年 5 月 28 日～31 日.オンライン開催

和田英夫、松本剛史、島岡要. Small amount of tissue factor induced FIX activation(sTF/FIX)assay の有用性の検討. 第 43 回日本血栓止血学会学術集会.2021 年 5 月 28 日～31 日.オンライン開催

永春圭規、蜂矢健介、西村廣明、王碩林、松本剛史、俵功. 後天性血友病 A および第 13 因子抗体由来後天性血友病に対する Thromboelastography の有用性. 第 44 回日本血栓止血学会学術集会.2022 年 6 月 23 日～25 日.仙台市

松本剛史、Faller Mathilde、Toender Sidsel Marie、Porstmann Thomas. 長期のコンシズマブ定期投与後に改善された血友病患者の QoL 第 II 相臨床試験の結果. 第 44 回

日本血栓止血学会学術集会.2022 年 6 月 23

日～25 日. 仙台市

松本剛史. 先天性血友病 A 治療の現状と課題～データベース研究とレジストリ構築の観点から解決策を考える～ 先天性血友病 A における現在の治療課題を解決するため レジストリの観点を含めて. 中外スポーツサードシンポジウム. 第 44 回日本血栓止血学会学術集会.2022 年 6 月 23 日～25 日. 仙台市

松本剛史：特別シンポジウム レジストリが拓く血友病医療の未来 血液凝固異常症レジストリ案の概要。第 45 回日本血栓止血学会学術集会、2023 年 6 月、北九州市

松本剛史：ファイザースポンサードシンポジウム 血友病遺伝子治療 血友病診療の未来。第 45 回日本血栓止血学会学術集会、2023 年 6 月、北九州市

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