

「血液凝固異常症のQOLに関する研究」

平成26年度調査報告書



目 次

I. 平成 26 年度血液凝固異常症 QOL 調査研究報告書の総括と提言	1
	灌 正志
II. 平成 26 年度の研究概要	4
	灌 正志
III. 平成 26 年度の SF-36 についての解析結果	
〔1〕 SF-36 を用いた国際的な比較	6
	牧野健一郎
〔2〕 重症型血友病における全体的健康感尺度 GH について：海外からの報告との比較	16
	立浪 忍
〔3〕 我が国における血友病患者と他の慢性疾患の報告との比較検討	21
	松本剛史
〔4〕 重症、中等症血友病 A 患者を対象とした身体機能 (PF)、日常役割機能 (身体) (RP)、 体の痛み (BP) に関する 2 次解析	25
	竹谷英之
〔5〕 血友病を対象とした活力 (VT)、社会生活機能 (SF)、日常役割機能 (RE)、心の健康 (MH) 関する 2 次解析	38
	小島 賢一
IV. 6-15 歳を対象とした調査結果	42
	長江 千愛、村上 由則

I. 平成 26 年度血液凝固異常症 QOL 調査研究報告書の総括と提言

血友病等の血液凝固異常症の生活の質(quality of life; QOL)を低下させる小児と成人に共通した要因は、出血、関節障害、頻回の製剤の静脈注射であり、そのほか、小児では幼稚園・学校生活の制限、インヒビターが、成人では肝疾患、HIV 感染、就業の問題が QOL を低下させる要因の上位を占めることを、私たちは平成 18 年度から平成 23 年度までの期間で本研究班の分担研究として行った「血液凝固異常症の QOL に関する研究」で明らかにした。

そこで、平成 24 年度から平成 26 年度までの 3 か年で、国際的に定量化された健康関連 QOL 評価の尺度である SF-36 を用い、本邦の血液凝固異常症患者を日本の国民標準値と比較し、血友病患者については、欧米諸国の血友病患者ならびにわが国の他の慢性疾患との比較を行った。さらに、改善すべき問題をより客観的にそして定量的に明らかにすることを目的として、病型、重症度、HIV 感染、HCV 感染の影響なども評価した。一方、SF-36 の調査対象とならない 16 歳未満の小児に関しては、別途試作した調査を用いて調査を行った。なお、血液凝固異常症を対象とした全国規模の SF-36 による調査は本邦初であり、国際的にも極めて少ない。

平成 24 年度

委員の再編成、QOL 調査の方向性の決定、研究計画のロードマップの作製および SF-36 の調査対象とならない小児に関する調査票の試作を行った。調査票は、血液凝固異常症全国調査で構築されたネットワークをもとに全国の医療施設の担当医と、患者会などの患者組織を介して、患者および保護者に配布し、匿名で事務局に直接返送してもらった。調査用紙の回収と整理は聖マリアンナ医科大学小児科で行い、集計と解析は同大学医学統計学分野および附属研究施設で行った。調査票は北海道から九州・沖縄まで全国から幅広く合計 902 件が回収された。

平成 25 年度

回収された調査票を基に 1 次解析を行い、以下の結果が示された。

- ① 血液凝固異常症患者は、身体機能 (PF)、日常役割機能 (RP)、体の痛み (BP) などの身体に関する下位尺度がいずれもわが国の国民標準値よりも低かった。
- ② 社会生活機能 (SF)、日常役割機能(精神) (RE)、心の健康 (MH) などの精神に関する下位尺度は国民標準値との差異が極めて少なかった。
- ③ 活力 (VT) および全体的健康感 (GH) は国民標準値よりも低く、これらは精神に関する下位尺度よりも身体に関する下位尺度の影響を強く受けた結果と考えられた。
- ④ これらの傾向は、血液凝固異常症のうち血友病 A で最も強く、次いで血友病 B であった。一方、これら以外の血液凝固異常症 (von Willebrand 病等) では身体に関する下位尺度および精神に関する下位尺度はともに国民標準値と差異はないかあるいはむしろ高い値もみられたが、GH や MH は国民標準値より低値であった。
- ⑤ これらの下位尺度を低下させる因子として、年齢、重症度、出血回数、不自由な関節の有無、HIV や HCV の感染、血液凝固異常症以外の重篤な疾病の合併、病気に対する血縁の理解者の有無などが抽出された。

- ⑥ 定期補充療法に関して、解釈が困難な結果が得られたため、再度その理由の詳細を解析することとした。
- ⑦ SF-36 の調査対象とならない小児に対する、別途作成した調査票での検討では、小児の凝固異常症の患者は家族からの活動抑制を受けつつも、学校生活や行事、スポーツにも積極的に参加し、友人も多く作り、楽しく前向きに生活していることが示唆されたが、健常コントロールとの比較が必要と考えられた。

平成 26 年度

文献で報告されている他国の血友病患者との国際比較、わが国の他の慢性疾患との比較を中心に解析した。また、平成 25 年度で解釈困難な結果が得られた定期補充療法に関する解析を、患者対象を重症および中等症の血友病 A 患者に限定して 2 次解析を行い、再度、身体的な側面と精神的な側面の両面から検討した。その結果以下の成績が示された。

(1) 諸外国の血友病患者との比較

諸外国の血友病患者との比較では、対象となった患者群の重症度が同じであれば、いずれの報告とも近似した結果であった。わが国における血友病患者の健康関連 QOL は今回比較した欧米諸国（イギリス、ドイツ、フランス、イタリア、ベルギー、フィンランド、カナダ、欧州）との明らかな相違は認められなかった。すなわち、いずれの報告でも 8 つの尺度のなかで身体的側面のスコアの低下が精神的側面のスコアの低下よりも大きく、身体的側面の健康関連 QOL の方が障害されることも欧米諸国と共通していた。また、重症度が軽症の群および年齢が若い群では、国民標準値と変わらないことも報告のあったいくつかの国と共通していた。ただイタリアからの報告では、45 歳までの群では国民標準値との差が少なく、それ以上の年齢群で低下しており 30 歳以上で少しずつ低下がみられた本調査とは異なる点であった。このことは、健康状態についての包括的な指標とも捉える事ができる GH についての詳細な統計の検討からも、31-45 歳の群における本邦の GH スコアはイタリアの値に比べて有意に低い値として示された ($P<0.05$)。以上、SF-36 に影響していた因子を検討すると、年齢、重症度、関節障害は身体機能に大きく影響することは、本調査とこれまでの欧米諸国の報告から共通して得られた結果であった。

(2) わが国の他の慢性疾患との比較

慢性心不全患者との比較では血友病患者の下位尺度は慢性心不全患者のステージ A/B とステージ C/D の中間であった。他の特定疾患との比較では、血友病患者は、身体に関する下位尺度の低下が大きく、とりわけインヒビター患者では著明な低下がみられた。

(3) 定期補充療法の QOL への影響について

16 歳以上の重症と中等症血友病 A 患者を対象を限定し、身体的側面および精神的側面の両面から再度解析を行ったが、結果は 1 次解析と同様に定期補充療法が身体機能および精神機能に関する下位尺度に共に好影響を与えているとの結果は得られなかった。その理由に関して検討したところ、以下のことが抽出された。①関節出血および関節障害は定期補充療法の有無に関係なく、身体機能に関する下位尺度のみならず精神機能に関する下位尺度にも悪影響を及ぼしている。②関節出血がある患者において、定期補充療法実施患者と非実施患者の近一ヶ月の総出血回数および関節出血回数に有意な差がなく、実施されている定期補充療法は関節出血を十分に制御できていない。③定期補充療法実施患者の関節手術既往が非実施患者よりも多い。④関節出血がない患者において、身体機能 (PF) は定期補充療法非実施患者が実施患者と比べて良好である。

このように、定期補充療法を行っているから QOL が低いのではなく、関節障害が進行し、生活に影響するようになった低い QOL 状態の成人患者が、その対策として定期補充療法を多く導入した反映であると考えられた。すなわち、定期補充療法実施者と非実施者の患者背景に大きな差異があり、今回の研究結果から定期補充療法の QOL への影響を考察することは不適切な結論を導く危険性が高いと判断し、言及を差し控えるほうが妥当と結論した。今回の調査対象となった患者における定期補充療法の種類は、この年齢層にはわが国においては関節障害のない乳幼児期から開始する 1 次定期補充療法を開始した患者はほとんど皆無で、多くは頻回の関節出血の結果、既に関節障害を発症した患者が関節障害の遅延等を目的とした 2 次定期補充療法であること、また、このような関節障害のある患者に対して現在実施されている定期補充療法の方法では関節出血の制御が出来ておらず、身体機能に関する QOL を有意に向上させるまでの効果は発揮されておらず、その結果として精神機能に関する QOL を有意に向上させるまでの効果も発揮されていないことが示唆された。定期補充療法により関節出血が制御されている条件、例えば 1 次定期補充療法の患者が主体となった時点での解析が待たれる。さらに、定期補充療法の身体機能および精神機能に関する QOL への影響の評価に関しては、無作為化比較対照試験、同一患者における定期補充療法導入前後でのクロスオーバー比較試験などによる検討が必要であることが示唆された。

[4] 小児血友病患者（6-15 歳）の QOL に関する健常男児との比較検討

健常男児と比較すると小児血友病患者の QOL はいまだ全体的に低いことが明らかになった。特に、出血しやすい関節や不自由に感じる関節、インヒビターや後遺症を有する頭蓋内出血は、小児血友病患者の QOL を大きく低下させる要因であることが示唆された。定期補充療法は小児血友病患者における QOL を改善するための有用な治療法であり、本治療法を適切に行うことにより、ターゲットジョイントや頭蓋内出血が生じないよう心がけることが QOL の維持と向上につながると考えられた。軽症患者では「学校行事への参加」などが過剰に制限されている可能性があり、軽症患者に対する患者・家族への教育、学校側への周知の重要性が示唆された。

今回行った調査は、全国規模の多数の血友病などの血液凝固異常症を対象とした SF-36 による本邦初の調査であり、現時点における血液凝固異常症患者の健康関連 QOL の実態について SF-36 を用いて数値化できたことは極めて大きな価値を有するものと考えられる。今回得られた結果を基に、今後の新しい治療薬や治療法が健康関連 QOL をどのように改善させていくかを今後継続的に調査し、血液凝固異常症患者の健康関連 QOL の向上に貢献していくことは極めて重要である。

II. 平成 26 年度の研究概要

本研究は健康関連 QOL を国際的に定量化された「SF-36」を用い本邦の血液凝固異常症患者を評価し、改善すべき問題をより客観的にそして定量的に明らかにすることを目的とした。また、SF-36 の調査対象とならない 16 歳未満に関しても、別途調査票を作成して調査を行った。

平成 26 年度の 2 次解析は、他の国の血友病患者との国際的な比較、わが国の他の慢性疾患との比較を中心に解析した。また、平成 25 年度で想定外の結果となった定期補充療法に関する解析を、患者対象を重症および中等症の血友病 A 患者に限定する解析など、再度、身体的な側面と精神的な側面の両面から検討した。血友病患児（6-15 歳）における QOL に関しては、健常男児群との比較検討を行った。調査方法、倫理面への配慮、SF-36 の解説などについては、平成 25 年度報告書に記載したが、本報告書においても以下に略記する。

【調査方法】

作成された調査票は、全国の医療施設の担当医および協力が得られた全国の患者組織を介し患者および保護者に平成 24 年 11 月中旬に配布して、無記名で平成 25 年 6 月末に回収された。

【回収結果】

回収されたのは全体で 902 件、16 歳以上は 724 件、6-15 歳は 178 件であった。16 歳以上では血友病（A、B）は 670 件、血友病以外の先天性血液凝固異常症は 42 件、不明などが 12 件であった。6-15 歳では血友病（A、B）は 171 件、血友病以外の先天性血液凝固異常症は 2 件、不明 5 件であった。SF-36 の対象となった患者の年齢分布については、右の図 1 に示す。6-15 歳の年齢の平均値は 10.7 歳、中央値は 11.0 歳 SD 2.8 であった。

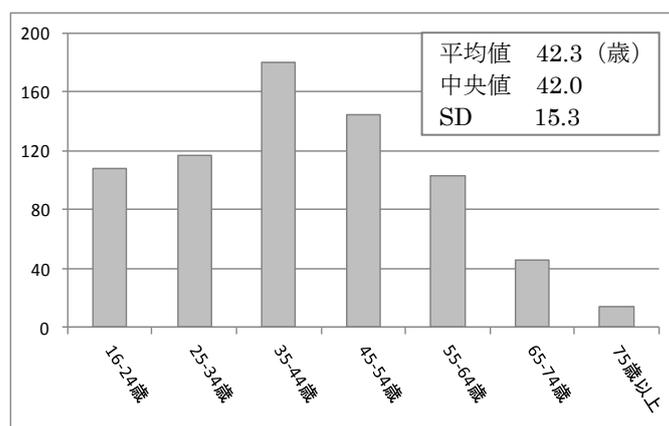


図 1 回収された 16 歳以上の年齢分布

【倫理面への配慮】

本調査は調査の趣旨に同意を得た患者本人あるいはご家族が無記名で記載するために同意書の取得は不要である。また、この調査の実施にあたり、疫学研究に関する倫理指針 11「他の機関等の試料の利用」に基づく本調査の運用形態について、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会臨床試験部会に審査を申請し、承認された（承認番号第 2188 号）。

【健康関連 QOL 尺度「SF-36v2TM」についての解説（認定 NPO 法人 健康医療評価機構より）】

解析に用いた SF-36 について、日本語マニュアルから要点を以下に抜粋する。SF-36 は包括的な尺度であり、特定の年齢層、特定の病気や治療に関わっている集団を対象として作られた質問紙ではない。従って、一般の人と特定の集団を比較したり、病気の症状の相対的な重症度を比べたり、異なる治療の効果を比較したり、個々の患者の特徴を記述したり、といったさまざまな目的に対して、SF-36 が有用であることが明らかになっている。SF-36 は、8 つの健康概念を測定するための 35 個の質問項目と健康変化を測定する 1 個の項目からなっている。8 つの概念とは(1)身体機能、(2)日常役割機能（身体）、(3)体の痛み、(4)全体的健康感、(5)活力、(6)社会的、(7)日常的役割機能（精神）、(8)心の健康である。表 1 に 8 つの概念を測定する 8 つの下位尺度の得点が表す意味を示した。

表 1 SF-36 下位尺度の得点の解釈

下位尺度	得点の解釈	
	低い	高い
身体機能：PF Physical functioning	健康上の理由で、入浴または着替えなどの活動を自力で行うことが、とてもむずかしい	激しい活動を含むあらゆるタイプの活動を行うことが可能である
日常役割機能（身体）：RP Role physical	過去 1 カ月間に仕事やふだんの活動をした時に身体的な理由で問題があった	過去 1 カ月間に仕事やふだんの活動をした時に身体的な理由で問題がなかった
体の痛み：BP Bodily pain	過去 1 カ月間に非常に激しい体の痛みのためにいつもの仕事が非常にさまたげられた	過去 1 カ月間に体の痛みはぜんぜん無く、体の痛みのためにいつもの仕事がさまたげられることはぜんぜんなかった
社会生活機能：SF Social functioning	過去 1 カ月間に家族、友人、近所の人、その他の仲間とのふだんのつきあいが、身体的あるいは心理的な理由で非常にさまたげられた	過去 1 カ月間に家族、友人、近所の人、その他の仲間とのふだんのつきあいが、身体的あるいは心理的な理由で非常にさまたげられることはぜんぜんなかった
全体的健康感：GH General health perceptions	健康状態が良くなく、徐々に悪くなっていく	健康状態は非常に良い
活力：VT Vitality	過去 1 ヶ月間、いつでも疲れを感じ、疲れはてていた	過去 1 ヶ月間、いつでも活力にあふれていた
日常役割機能（精神）：RE Role emotional	過去 1 ヶ月間、仕事やふだんの活動をした時に心理的な理由で問題があった	過去 1 ヶ月間、仕事やふだんの活動をした時に心理的な理由で問題がなかった
心の健康：MH Mental health	過去 1 ヶ月間、いつも神経質でゆううつな気分であった	過去 1 ヶ月間、おちついていて、楽しく、おだやかな気分であった

国民標準値について

SF-36 の下位尺度とサマリースコアを、国民標準値に基づいたスコアリングにより算出することで、結果の解釈を簡単にしている。国民標準値とは日本国民の標準値を 50 点とし、その標準偏差を 10 点として変換して、比較が可能となる（オリジナルの SF-36 は 0-100 点法である）。本調査では 2007 年国民標準値を用いている。しかし、患者のデータでは正規分布しないなどの問題もあり、詳細はそれぞれの項で述べた。本報告書では国民標準値を用いた結果には各下位尺度項目の後ろに「……N」を付けて表示した。例）：身体機能（PF）の場合は、PF・N とした。

Ⅲ. 平成 26 年度の SF-36 についての解析結果

〔1〕 SF-36 を用いた国際的な比較

本調査では全国の血友病患者の健康関連 QOL について SF-36 を用いて調査し、血友病に関する様々な要因との相関を検討した。さらに、これまで諸外国から発表された SF-36 による血友病患者の健康関連 QOL に関する報告と本調査を比較検討したところ、以下のような考察に至った。

1. 本調査は調査対象の背景（年齢・重症度・治療方法・感染症他）が幅広く含まれており、偏りの少ない全国調査であった。
2. 諸外国の報告と共通した傾向として以下の点がみられた。
 - a. 身体的側面の低下が精神的側面の低下よりも大きい。
 - b. 中等症・重症は軽症に比べ低下している。
 - c. 健康関連 QOL は年齢とともに低下するが、20 歳前後は標準値とほぼ同じであった。
3. イタリアからの報告に比べ 30-45 歳までの健康関連 QOL の低下が目立つ。

以下に詳細を述べるが、今回比較検討したこれまでの報告の対象患者の属性を表 2 に示す。

表 2 諸外国からの報告における患者属性

	本調査	Walsh ら ¹⁾	Trippoli ら ²⁾	Royal ら ³⁾	Molho ら ⁴⁾	Miners ら ⁵⁾	Carvalhosa ら ⁶⁾	Lindvall ら ⁷⁾	Solovieva ら ⁸⁾
調査国	日本	カナダ	イタリア	欧州 (複数)*	フランス	イギリス	ベルギー	ドイツ	フィンランド
報告年	2013	2008	2001	2002	2000	1999	2013	2012	2001
調査施設	多施設	多施設	単施設	多施設	多施設	単施設	単施設	単施設	多施設
年齢 [†]	42.2± 15.1	46.0± 13.3	38.7± 15.4	35.8± 13.6	23± 3.3	42.7 [‡]	45.2± 14.7	42.8± 16.1	43± 15
疾患(人)									
血友病 A	554 [§]	47	44	—	96	131	59	81	76
血友病 B	109 [§]	0	12	—	20	37	12	24	12
重症度(人)									
重症	393 [§]	0	32	903	109	67	44	56	52
中等症	154 [§]	0	15	—	7	—	15	21	25
軽症	74 [§]	47	9	0	0	101	12	28	11
インヒビター(人)	28	0	0	—	0	—	0	2	—

* ドイツ人の割合が高い † 平均±標準偏差 ‡ 各群の平均値および人数から全体の平均を算出

§ 不明などもあり疾患と重症度で小計が異なる || 記載なし

Walsh らは軽症血友病 A のみを対象としており、Molho らは他の報告よりも対象者の年齢が若く、中等症でも凝固因子活性は 2% 以下であった。Royal らは重症と中等症を一つの群とし、Miners らは中等症と軽症を一つの群とし重症と比較している。

インヒビターに関しては除外している調査が多かった。他国との条件をそろえるため、以下の比較ではインヒビター保有の 28 人のデータを除いて検討している。

(1) 下位尺度の比較

各報告における SF-36 の下位尺度の平均値を表 3、図 2 に示す。

表 3 本調査と諸外国からの報告における SF-36 下位尺度

	本調査	Walshら	Trippoliら	Royalら*	Molhoら	Minersら*
PF	70.3	78.5	73.5	70.2	76.8	62.3
RP	72.2	74.1	64.7	67.7	71.7	72.0
BP	54.9	63.9	66.3	65.3	60.2	69.2
GH	49.1	58.1	55.2	56.5	59.3	57.2
VT	54.3	63.1	62.6	59.7	57.8	58.9
SF	75.9	86.9	74.7	76.7	76.1	76.1
RE	78	89.2	65.5	80.5	73.8	81.7
MH	66	77.5	68	73.5	67.8	73.6

*各群の平均値および人数から全体の平均を算出

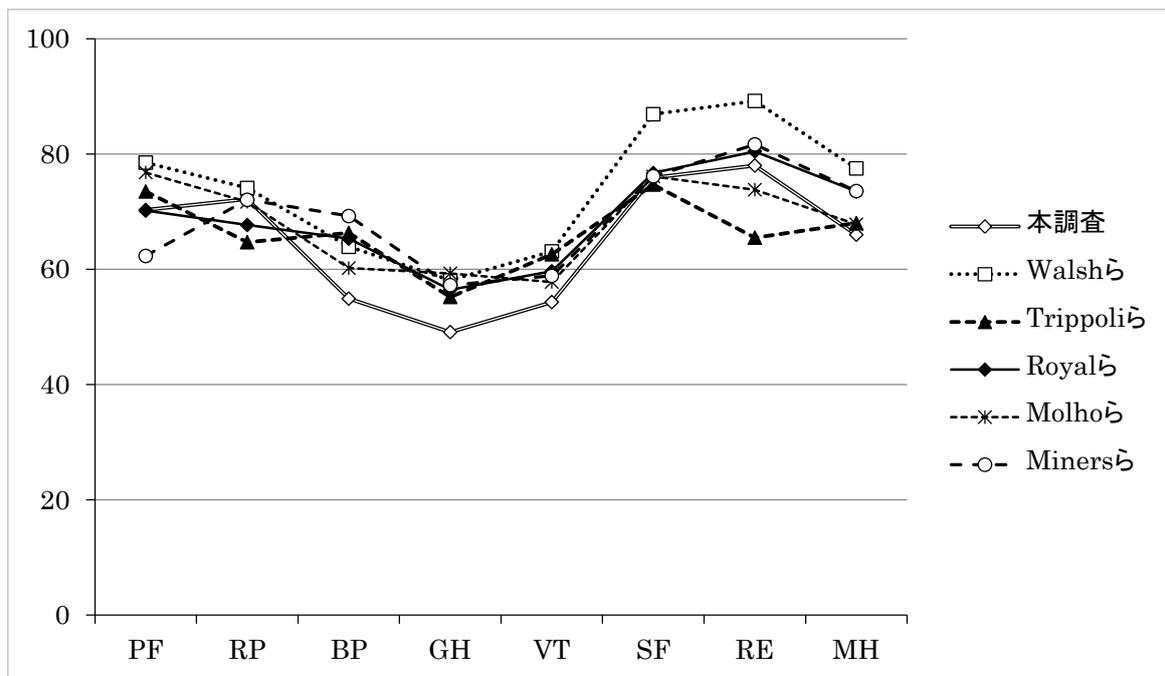


図 2 本調査と諸外国からの報告における SF-36 下位尺度

いずれの報告も GH のスコアが最も低く、続いて BP、VT のスコアが低い。また PF、RP、BP などの身体的側面に関する尺度が精神的側面に関する尺度よりも低い報告が多い。昨年度の報告で身体的側面の尺度は精神的側面よりも低かったが、この傾向は諸外国でも同様のようである。

(2) 国民標準値や対照群との比較

Trippoli らや Miners らは血友病患者の SF-36 スコアを調査国の国民標準値と比較し、Walsh らは年齢を適合させた健常男性の集団と比較している。2007 年版の我が国の国民標準値⁹⁾とともに Trippoli ら、Miners らの報告にあるイタリア、イギリスの国民標準値と Walsh らの対照群の値を表 4、図 3 に示す。各国より報告されている国民標準値は国ごとに異なっているため、国民標準値や対照群との差について検討した。

表 4 調査国の SF-36 国民標準値または対照群の値

	本調査	Walsh ら*	Trippoli ら	Miners ら
PF	90.5	86.2	84.5	91.9
RP	90.2	82.8	78.2	89.5
BP	76.1	69.1	73.7	85.6
GH	63.1	70.8	65.2	74.1
VT	63.9	67.1	61.8	63.5
SF	88	86.3	77.4	90.5
RE	89.1	97.9	76.2	86
MH	72.2	81.7	66.6	75

*年齢を適合させた健常男性 33 人

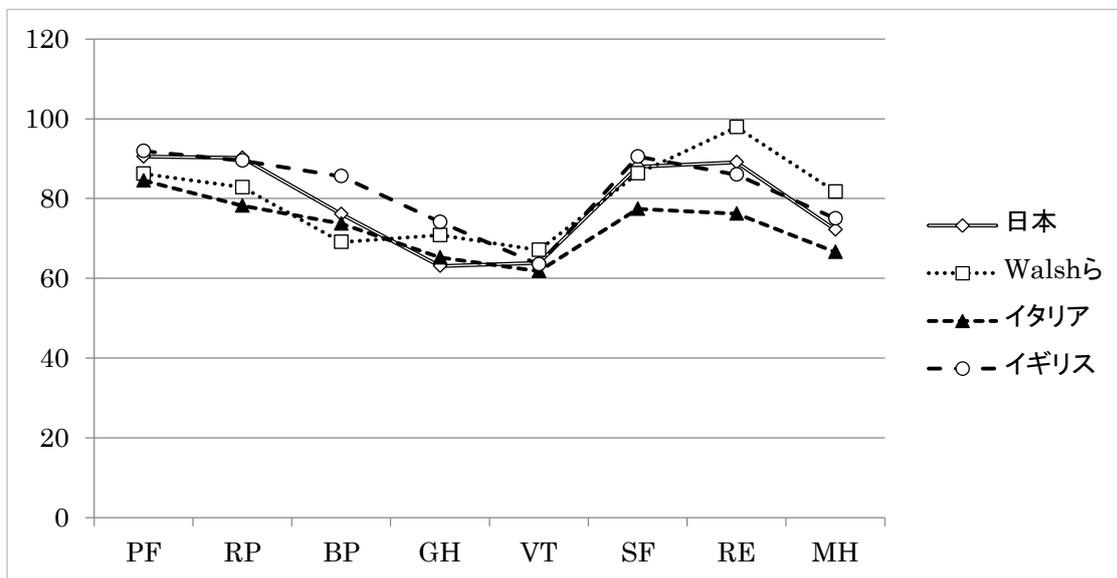


図 3 国別 SF-36 国民標準値と Walsh らの対照群の値

国民標準値や対照群でも GH、VT のスコアは他の尺度よりも低い。一方、血友病患者に比べると PF、RP、BP などの身体的側面を示すスコアと VT、SF、RE、MH などの精神的側面を示すスコアの差は小さい。そこで各報告における国民標準値または対照群との差を国民標準値または対照群の値に対する割合(%)で表すと図 4 のようになる。

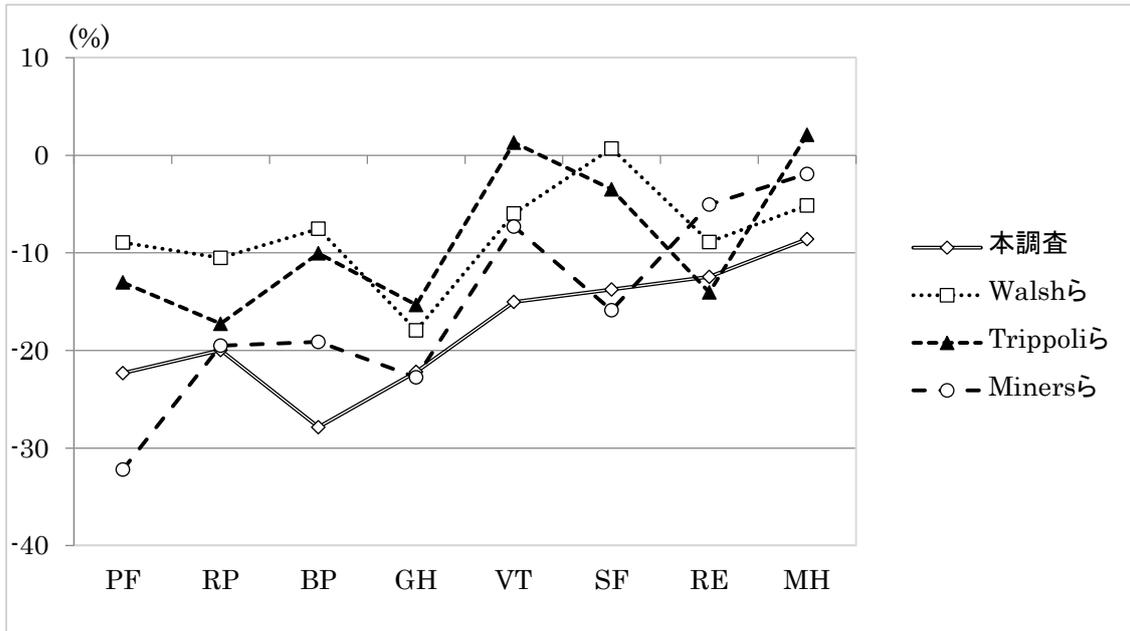


図4 国民標準値または対照群に対する差の割合

標準値との差をみるとPF、RP、BP、GHはすべての報告で標準値よりも低くなっている。Walshらの調査は軽症血友病A患者のみが対象でありPF、RP、BPの低下は8.9%、10.5%、7.5%だが、重症の割合の高い本調査では3つの尺度とも20%以上低下しており、Minersらの報告でもPFは30%以上、RP、BPも19%以上低下している。GHについては4報告すべてで15%以上低下している。Trippoliらの報告も重症が中等症と軽症の合計よりも多い集団での調査だが、PF、RP、BPは本調査やMinersらよりも高く、GHも重症を含む他の報告より高くなっている。

国民標準値や対照群との比較においても身体的側面のスコアの低下が精神的側面よりも大きい。

(3) 年代別の比較

年齢は血友病患者の健康関連QOLに影響する大きな因子の一つである^{2,4,5,9}。本調査での年齢別下位尺度の平均値を図5に示す。

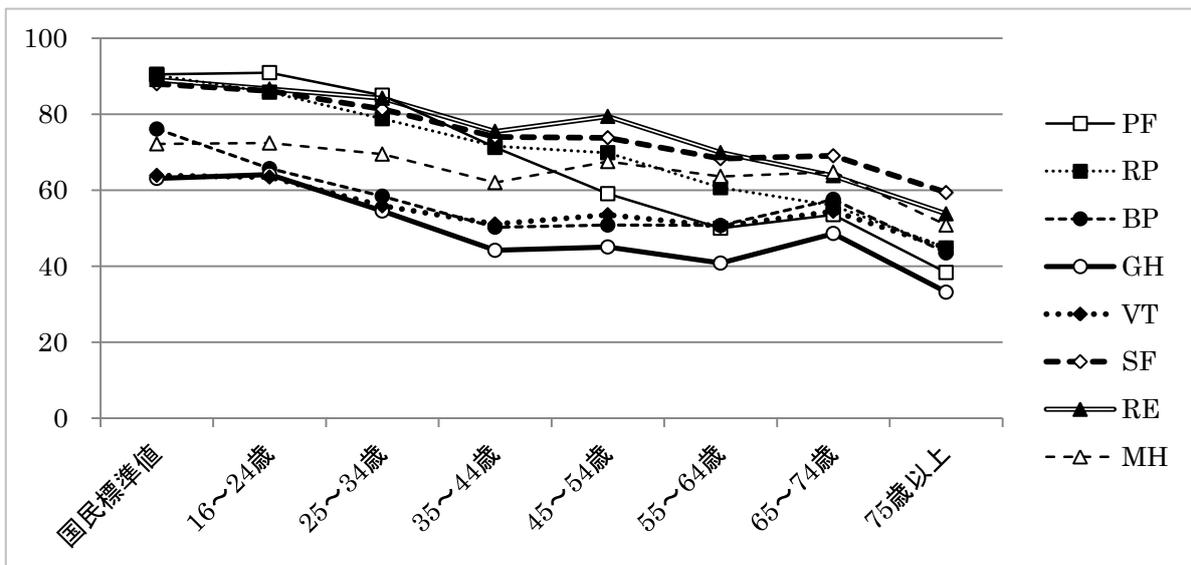


図5 年齢別のSF-36下位尺度と国民標準値(本調査)

いずれの尺度も年齢とともにスコアは下がってきているが、16-24歳は国民標準値と8つの尺度とも大きな差がなく、加齢とともにすべての尺度でスコアが低下している。16-24歳に対して、PFとGHは他の全年代で有意に低下、RPとSFは35歳以上の年代で有意に低下、BP、VTは35歳から64歳までの年代で有意に低下していた。REは35-44歳と55歳以上で有意に低下しており、MHは35-44歳と75歳以上のみに有意な低下がみられた。Torippoli からも年齢別のスコアを報告しており、それを図6に示す。

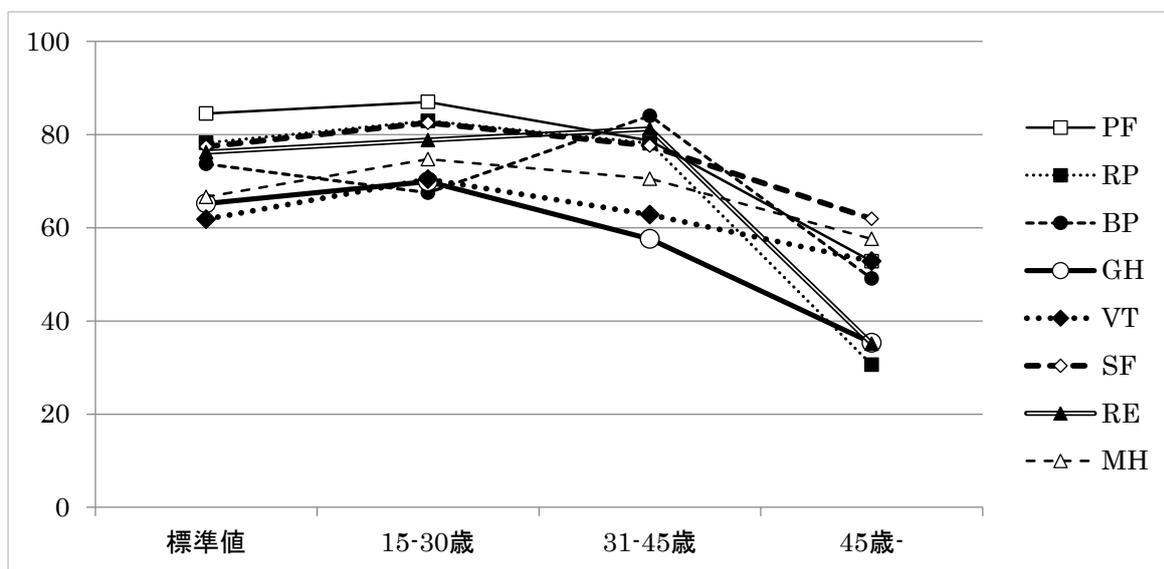


図6 年齢別のSF-36下位尺度と国民標準値(Trippoli ら)

45歳以上で各尺度のスコアが低下しているが、15-30歳まではすべての尺度で標準値と近似したスコアになっており、45歳までの群も低下が少なく、本調査よりも年齢の高い群での低下が少ない。この違いは血友病治療の歴史の違いによるのではないだろうか。わが国でも早期からの予防投与が行われるようになったことで小児から若年者の関節症は減少してきており、国民標準と差がない16-24歳の世代が、今後も治療を継続することで健康関連QOLを高く維持できるのではないだろうか。

健康関連QOLは健常人でも年齢により変化することが知られており、年齢別標準値が算出されている。こちら本調査の年齢別標準値との差を、年齢別標準値に対する割合(%)で表すと図7のようになる。

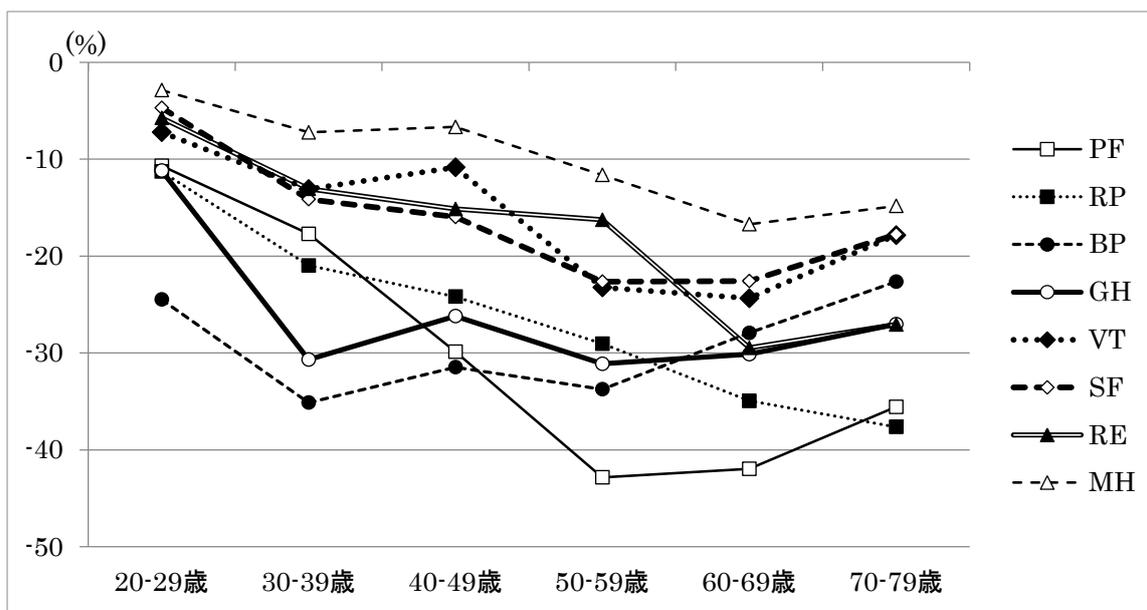


図7 同年代の年齢別標準値に対する差の割合

※年代区分を年齢別標準値に揃えたため図5とは年齢区分が異なる

20-29歳ではBP以外の尺度で同年代に対する低下が11.3%未満と小さい。PF、RP、VT、SF、RE、MHは年齢とともに低下している。BPは30-39歳が最も低下しており70-79歳は20-29歳よりも低下が少ないが、他の尺度よりも年代間の低下の差は少なく、いずれの世代でも疼痛が大きな問題だと分かる。

(4) 重症度別の比較

血友病の重症度は健康関連QOLに影響する因子とされており^{2,5,7,8,9}、本調査でも軽症はすべての尺度で中等症・重症よりも有意に高くなっており、中等症と重症では有意な差がなかった。本調査における重症度別の値、Walshらの報告（軽症のみが対象）、Minersらの報告内の重症の値について、国民標準値または対照群との差を、国民標準値または対照群の値に対する割合(%)で表したものを表5、図8に示す。

表5 重症度別の国民標準値または対照群に対する差の割合(%)

	本調査 (重症)	本調査 (中等症)	本調査 (軽症)	Walshら (軽症)	Minersら (重症)
PF	-25.3	-21.2	-3.8	-8.9	-41.5
RP	-22.1	-19.3	-5.8	-10.5	-35.1
BP	-31.9	-26.5	-5.7	-7.5	-32.6
GH	-24.2	-24.7	-5.9	-17.9	-36.8
VT	-17.2	-15.6	-0.3	-6.0	-13.4
SF	-15.5	-15.3	-2.2	0.7	-22.2
RE	-13.2	-13.7	-2.4	-8.9	-12.9
MH	-8.7	-11.4	2.2	-5.1	-2.8

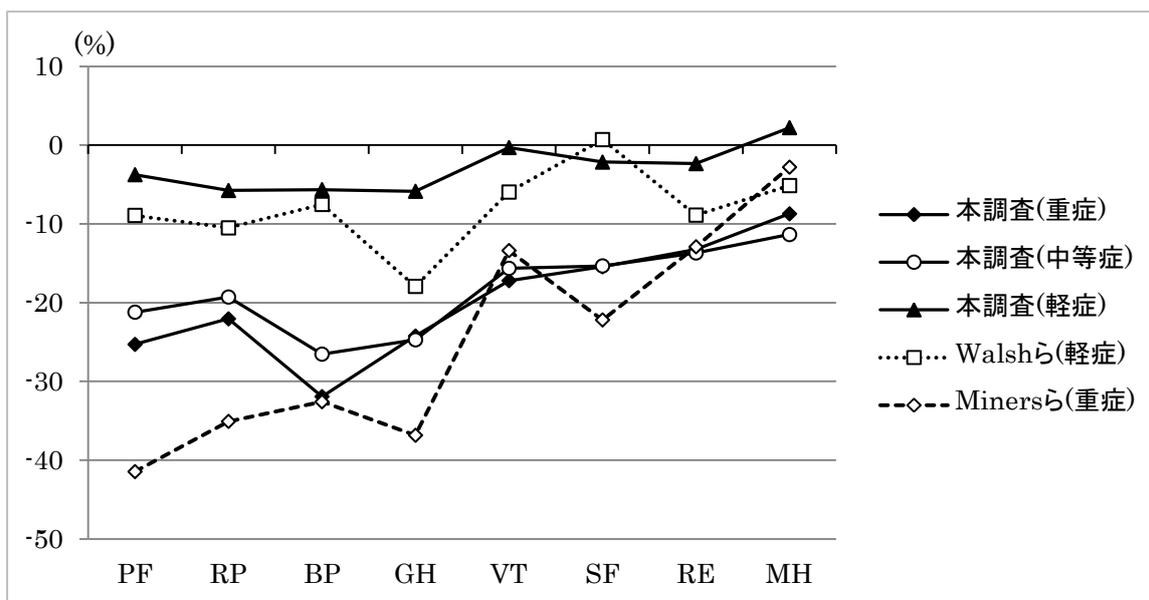


図8 重症度別の国民標準値または対照群に対する差の割合

中等症における健康関連 QOL の低下は重症に近く、本調査の重症と中等症の PF、RP、BP、GH すべてが 20%以上低下しているのに対し、軽症の低下は 3.9%から 7.8%の範囲で、軽症に対して中等症、重症ともに 4 つの尺度すべてが有意に低下している。

同じ重症度で諸外国の報告と比較すると、軽症のみを対象とした Walsh らの報告では、PF、RP、BP の低下は 8.9%、10.5%、7.5%と本調査の軽症に近い値となっている。Miners らの報告の重症と本調査における重症の両群とも PF、RP、BP、GH が精神的側面の値よりも低下している。VT、SF、RE、MH といった精神的側面のスコアも中等症と重症はいずれも軽症よりも低下しているが、身体的側面のスコアに比べ低下は少ない。Carvalhosa らも重症血友病患者は軽症と比べ PF、RP、BP が有意に低下、中等症と比べても PF が有意に低下し、精神的側面のスコアは重症度では差がみられなかったと報告している。

軽症では身体的と精神的両側面とも少し低下、中等症と重症では更に低下しており、特に身体的側面の低下が大きいことが諸外国と共通の状況と言える。

(5) SF-36 に影響する因子

健康関連 QOL に影響する因子に諸外国と違いがあるのかを検討するため、SF-36 の尺度に影響を及ぼしていた因子を本調査と他の報告とで比較してみた。本調査において SF-36 の尺度と影響していた因子を表 6 に、これまでの報告でこれらの尺度に影響するとされた因子を表 7 に示す。

表 6 本調査において SF-36 のスコアに影響した因子と影響を受けた尺度

因子	影響を受けた尺度
年齢	すべての下位尺度
重症度	すべての下位尺度
関節症	PF、RP、GH、RE
出血頻度	すべての下位尺度 月 11 回以上の出血が有意に低下
HIV	PF、RP、BP、GH、VT、SF
HCV	すべての下位尺度
その他	インヒビター(PF)

表 7 各報告において SF-36 のスコアに影響した因子と影響を受けた尺度

因子	Walsh ら	Trippoli ら	Molho ら	Miners ら	Royal ら	Carvalhosa ら	Lindvall ら	Solovieva ら
年齢	有意差なし	MH 以外	PF、GH、VT、RE、GH	PF、RP			PF、RP	全て
重症度		VT、RE、MH、MCS		PF、RP、BP、GH、VT、SF		PF、RP、BP	PF	PF、RP、BP、GH
関節症	PCS、MCS		PF、RP、BP、RE			PF、RP、BP、GH、SF	PCS MCS はなし	
出血頻度	有意差なし	BP	PF、BP	有意差なし			PCS	
HIV		GH、VT、MH		有意差なし			有意差なし	
HCV	有意差なし						全て	
その他	心疾患(PCS)		家庭輸注開始時期(PF)		定期補充療法と On-demand 療法(PF、BP、GH)		インヒビター(PF)	

PCS : Physical Component Score 、MCS : Mental Component Score

本調査および他の複数の報告でも加齢とともに多くの尺度が低下しており、年齢は健康関連 QOL に影響する大きな要因と言えよう。特に PF と RP は年齢との負の相関が認められた報告が多く、加齢と共に身体機能が低下することは国を超えて観察されることである。Walsh らは年齢では有意差がなかったとされるが、対象が軽症のみであり出血頻度も少なく関節障害も軽微なため年齢による身体機能への影響がでなかったのだろう。

重症度は、一部精神的側面のスコアへの影響も報告されているが、本調査と複数の報告で PF、RP、BP などの身体的側面のスコアに影響がみられており、年齢と重症度は身体機能への影響が大きな要因と言えるのではないだろうか。

Carvalhosa らは関節症の数と身体的側面のスコアおよび SF の間に、Walsh らは半定量的関節スコアと PCS、MCS 両者の間に負の相関があることを報告していた。一方、Lindvall らの報告では半定量的関節スコアと負の相関がみられたのは PCS のみで、MCS には有意な相関がみられなかった。Molho ら

の報告では関節痛の治療・装具使用・専門家の診療・関節に関連する入院のいずれかひとつでも必要な場合は PF、RP、BP、RE が有意に低下していた。本調査では、ひとつでも不自由を感じる関節があると各下位尺度のスコアが有意に低下しており、各報告の関節症の基準は異なっているものの、関節症と身体的側面の尺度の間に負の相関があることを示した報告が多く、関節症も身体機能に大きく影響する要因であるといえる。

Walsh らと Miners らの報告では出血頻度と有意な相関のある尺度はなかったが、他の 3 つの報告で身体的側面に関するいくつかのスコアと相関がみられている。いずれの報告でも精神的側面のスコアとは相関がみられておらず、出血頻度によりすべての尺度で有意差がみられた本調査とは異なっている。

HIV 感染については、Trippoli らの報告に GH、VT、MH との相関がみられるが、Miners らと Lindvall らの報告では相関はみられなかった。Lindvall らは HCV 感染と 8 つの尺度の間に有意な相関があったとしている。

これまでの報告と比べ本調査では多くの下位尺度で血友病に関する因子との間に相関がみられた。こうした違いは対象群の違いが影響しているのかもしれない。本調査は全国調査を目的として行われており、調査人数・対象エリア・患者条件が他の報告よりも広く、患者背景に多くの要因が含まれることで違いがでたのかもしれない。また、我が国における血友病の診療体制が影響しているのかもしれない。我が国では血友病の包括診療を目的としてセンター化された施設が少なく、血友病に詳しい内科医または小児科医のいる医療施設（その中の一診療科）に通院するケースが多い。こうした施設では他診療科の診察を受けることが難しく、主治医の専門分野以外の診療はかなり遠方の医療施設を受診しなくてはならないケースも多い。これまで血友病患者の健康関連 QOL の報告がある国ではセンター化された診療施設が整備されている国が多く、こうした血友病診療体制が健康関連 QOL に影響している可能性がある。定期補充療法の開始タイミングも日本よりも早い年齢で開始されている国も多い。日本においても一次定期補充療法が行われつつあること、包括医療を目的とした医療施設が増えてきていることなどから、今後は諸外国と同じようになるかもしれない。

まとめ

今回行った全国調査で得られた SF-36 の結果とこれまで報告されている諸外国の報告とを比較した。対象となった群の重症度が似ていれば、いずれの報告でも近似した結果であり、我が国における血友病患者の健康関連 QOL は今回比較した国と違いがあるとは言えなかった。また、いずれの報告でも 8 つの尺度のなかで身体的側面のスコアの低下が精神的側面のスコアの低下よりも大きく、身体的側面の健康関連 QOL のほうが障害されることも諸外国に共通してみられた。さらに、重症度が軽症の群と年齢が若い群では、国民標準値と変わらないことも報告のあった国で同じであった。ただイタリアからの報告では、45 歳までの群では国民標準値との差が少なく、それ以上の年齢群で低下しており、30 歳以上で少しずつ低下していた本調査とは異なっていた。

SF-36 に影響していた因子を検討すると、年齢・重症度・関節症は身体機能に大きく影響することは、本調査とこれまでの報告から共通して得られた結果である。

参考文献

- 1) Walsh M, Macgregor D, Sstuckless S, Barrett B, Kawaja M, Scullys M-F. Health-related quality of life in a cohort of adult patients with mild hemophilia A. *J ThrombHaemost* 2008; 6: 755-61
- 2) Trippoli S, Vaiani M, Linari S, Longo G, Morfini M, Messori A. Multivariate analysis of factors influencing quality of life and utility in patients with hemophilia. *Haematologica* 2001; 86: 722-28
- 3) Royal S, Schramm W, Berntop E, Giangrande P, Gringeri A, Ludlam C, Kroner B, Szucs T. Quality-of-life differences between prophylactic and on-demand factor replacement therapy in European haemophilia patients. *Haemophilia* 2002; 8: 44-50
- 4) Molho P, Rolland N, Lebrun T, Dirat G, Courpied JP, Croughs T, Duprat I, Sultan Y, The French Study Group. Epidemiological survey of the orthopaedic status of severe haemophilia A and B patients in France. *Haemophilia* 2000; 6: 23-32
- 5) Miners AH, Sabin CA, Tolley KH, Jenkinson C, Kind P, Lee CA. Assessing health-related quality-of-life in individuals with haemophilia. *Haemophilia* 1999; 5: 378-85
- 6) Carvalhosa AM, Henrard S, Lambert C, Hermans C. Physical and mental quality of life in adult patients with haemophilia in Belgium: the impact of financial issues. *Haemophilia* 2013; 1-7
- 7) Lindvall K, Macknsen S, Berntorp E. Quality of life in adult patients with haemophilia – a single centre experience from Sweden. *Haemophilia* 2012; 18: 527-531
- 8) Solovieva S. Clinical severity of disease, functional disability and health-related quality of life. Three-year follow-up study of 150 Finnish patients with coagulation disorders. *Haemophilia* 2001; 7: 53-63
- 9) 福原俊一ら SF-36v2 日本語版マニュアル NPO 健康医療評価機構、京都、2004

〔2〕 重症血友病における全体的健康感尺度 GH について：海外からの報告との比較

全体的健康感のスコアは、高い値は健康状態が非常によいことを表し、逆に低い値は健康状態がよくなく、徐々に悪くなっていく状況を反映するとされている。SF-36 の下位尺度を 2 つのサマリースコア PCS と MCS に集約することについては、日本人を対象とした調査においては問題があることが指摘されている。そこで、今般の研究ではサマリースコアを算出していない。この意味において、GH 尺度は SF-36 の下位尺度の 1 つではあるが、健康状態についての包括的な指標としてとらえ、諸外国との比較検討を行った。GH のスコアの諸外国の参照値については、表 8 の 7 つの文献からの報告値を用いることとした。これらは本報告書の「SF-36 の他国報告との比較」のところで参照した文献と多くが重複しているが、ここでは便宜的に発表年代順に①-⑦の参照番号により引用する（表 8）。

表 8 GH スコアの比較に用いた報告の一覧

参照番号	実施国	集計対象	重症度	出版年	備考
①	イギリス	血友病 A/B	重症*	1999	単一施設
②	フランス	血友病 A/B	重症	2000	多施設共同
③	イタリア	血友病 A/B	重症・中等症・軽症	2001	単一施設
④	EU	詳細不明	重症および中等症	2002	多施設共同
⑤	オランダ	血友病 A/B	重症および中等症	2005	単一施設
⑥	イギリス	血友病 A/B	重症・中等症・軽症	2009	登録された多施設
⑦	ドイツ	血友病 A/B	重症および中等症	2011	単一施設
	日本	血友病 A/B	重症		登録された多施設

*論文全体としては中等症および軽症も集計している

日本のデータについては、今般収集された全データの中から、血友病 A および血友病 B の重症例 392 例（血友病 A：341、血友病 B：51）を抽出して用いた。データの個体数が大きいので、Shapiro-Wilk 検定では正規性は否定されてしまうが(P=0.003)、Kolmogorov-Smirnov 検定では分布の正規性は否定されなかった(P=0.08)。またヒストグラムの形状にも顕著な歪みはみられなかった。そこで、GH の値の諸外国との比較においては、平均値±SD による表示や解釈にも意味があると考え、これを用いた。

表 9 各報告における平均年齢、対象者数、および GH スコアの値

参照番号	平均年齢	対象数	GH スコアの平均値±SD	実施国
①	37.6±14.1	91	46.8±24.7	イギリス
②	23±3.3	116	59.3±23.1	フランス
③	38.7±15.4	56	55.2±25.2	イタリア
④	35.8±13.6	Prophylaxis 219 On demand 590	62.1±33.6* 53.5±36.4*	EU
⑤	28.7±11.5	96	71±21	オランダ
⑥	49.5±12.8	209	41.8±23.7	イギリス
⑦	43±11	36	51.3±21.3	ドイツ
	40.1±14.6	391	47.2±23.0	日本

*報告された SE を SD に変換した値

7つの文献に報告されたGHのスコアを平均値±SDの形式にして並べると、図9に示すような状況となった。

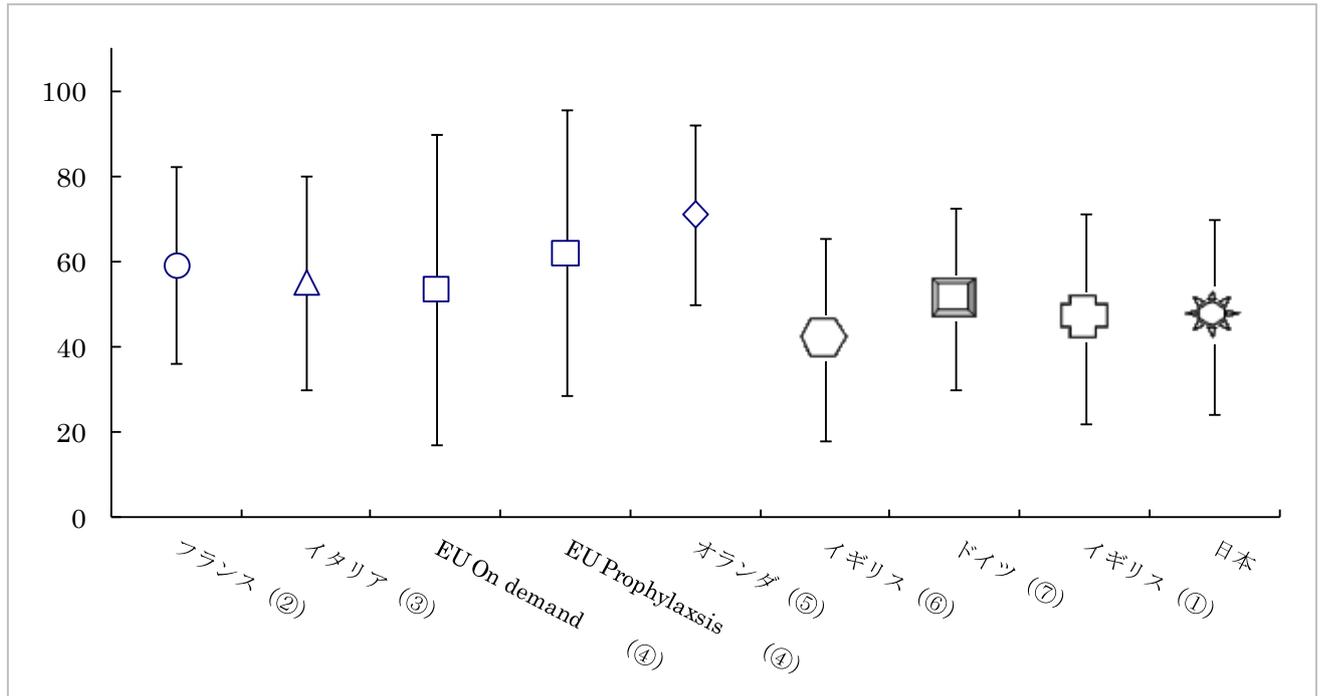


図9 GH (全体的健康感) スコア

それぞれの報告において、年齢分布や重症度分布は若干異なり、特にオランダ (参照⑤) とフランス (参照②) の患者の平均年齢はかなり低い (表 8)。また、図9のイタリア (参照③) およびイギリス (参照⑥) の集計では、軽症型の血友病患者がそれぞれ 16%および 11.5%含まれている。他の報告では、軽症例は含まれておらず、重症あるいは重症と中等症の患者が集計されている。

このように、患者背景が異なっていることを考慮しつつ図9を見ると、本邦のGHスコアに関する平均値±SDの値域は、オランダ (参照⑤) を除く諸外国の報告におけるその値域と大きな差異はないといえよう。

図9に示した報告の中で、集計対象者の平均年齢が日本と近いのがイギリス (参照①) とイタリア (参照③) の報告であるが、特にイギリスの報告 (参照①) については重症血友病についての集計を図9にプロットしてあり、この意味において集計対象者の背景が最も類似しているものである。このイギリスの報告によるGHの値を日本と比較したところ、統計学的な有意差はなかった ($P>0.05$)。

一方、オランダ (参照⑤)、EU (参照④)、およびフランス (参照②) からのGHのスコア平均は、日本の値よりもかなり高い。これの主たる背景は、この3ヶ国の集計では、集計対象となった患者の平均年齢がかなり低く、その結果10点を超えるような平均値の差が現れたものと考えられる。

年齢層を合わせて比較できる例として、年齢を3つに区分して集計していたイタリア (参照③) と本邦のデータとの比較を図10に示した。

年齢区分の上昇にしたがってGHスコアが低下する傾向や、対応する平均値、SDの大きさには大きな差異は見られなかった。しかし、イタリアにおいては3つの年齢群によるGHスコアの下降が直線的な形状に近いのに対し、日本の場合には31-45歳群でかなり低下し、45歳以上の群と大きな差がない状況

になっていた。このことに対応するように、31-45歳の群における本邦のGHスコアは、31-45歳の群における本邦のGHスコアは、イタリアの値に比べて有意に低い値であった($P < 0.05$)。これは、イタリアの集計には中等症と軽症の血友病も含まれているせいかもしれないが、その他の要因は不明である。

他の年齢群においては、日本とイタリアの平均値の間に統計学的な有意差は見られなかった。

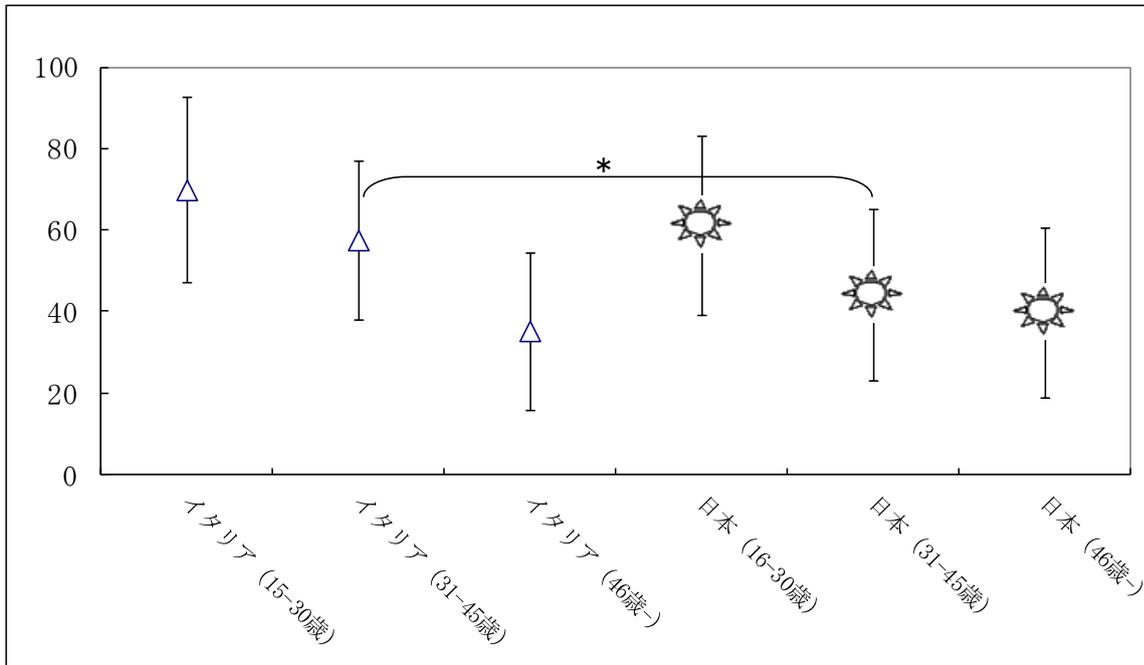


図 10 年齢群別 GH スコアの比較 (日本とイタリア)

報告の中には HIV 感染例を集計したものもみられた。今般の諸報告では、集計対象となっている患者の背景に統一的な基準がないので、日本の値との比較に正確な意味付けをすることはできないが、HIV 感染例では年齢的な背景や日頃の HIV 感染に対する治療の状況に類似性があると考えられる。そこで、図 11 のような比較をおこなった。

図 11 では、イタリア (参照③) および EU (参照④) の患者について報告された HIV 感染例における GH スコアの値を示した。図 11 においては、定期補充療法をしている EU の患者において GH のスコア平均が最も高い状況となっている。当該報告では定期補充療法の有用性が主張され、GH を含む複数の SF-36 下位尺度において統計学的な有意差が見出されていたが、HIV 感染例においては VT 尺度以外に有意な差はなかったと報告されている。

図 11 におけるすべての報告値と日本の平均値とを比較したところ、統計学的有意差が検出されるような差異はみられなかった($P > 0.05$ (比較の多重性補正後))。

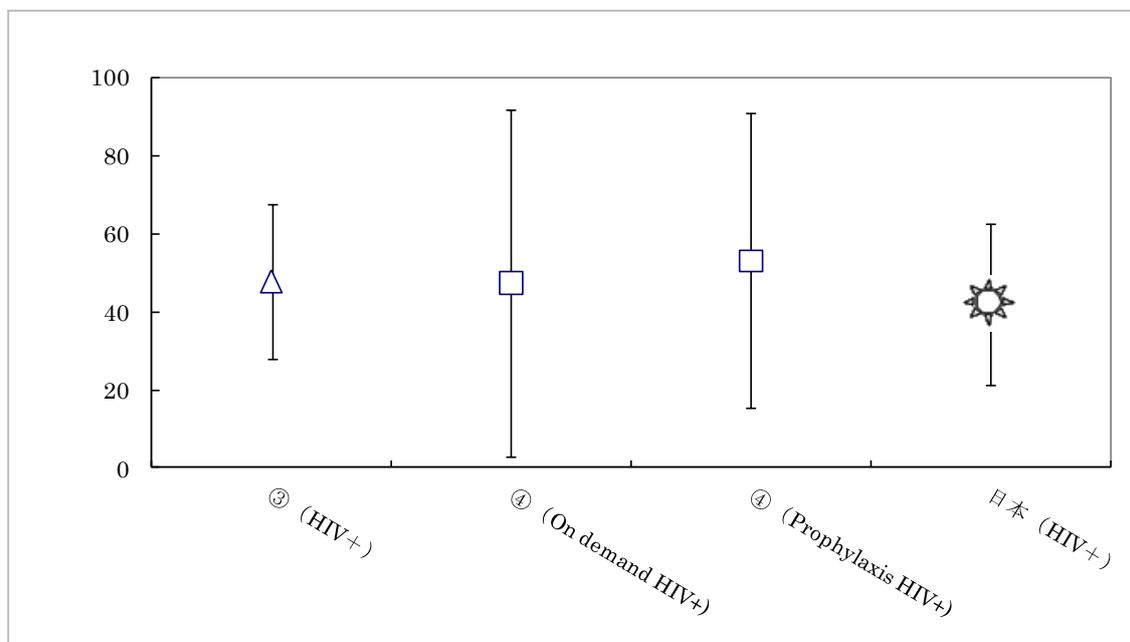


図 11 HIV 感染例における GH スコアの比較

既に記したように、今般集めた諸外国からの報告では、集計対象となっている患者の背景に共通の基準がないので、比較検討の総括を安易に行うことは危険であろう。しかし、少なくとも GH スコアの平均値±SD の値域については、同様の年齢層においては顕著な差異はなかった。

また、昨年度の日本の集計結果と同様に、他の国においても GH スコアは年齢に依存し、最若年層で高い値になり、高齢になるほど低くなっていく傾向であった。

さらに、多くの報告において、集計した血友病患者と一般健常人とを比べると、血友病患者の値がより低かったと述べてられており、これは昨年度の日本の集計結果と同じ状況であった。

以上のことから、日本のデータにおいて昨年観察された、若い世代において GH スコアが高い値を示す傾向は他の国々でも同様であった。その要因が定期補充療法の普及によるものであるのか、また、現在高い値を示す年齢層の患者においては、今後も高い値が維持されていくのか、調査や観察を継続していくことが重要であろう。

参照番号と引用文献との関係

- ① Miners AH, Sabin CA, Tolley KH, Jenkinson C, Kind P, Lee CA. Assessing health-related quality-of-life in individuals with haemophilia. *Haemophilia* 1999; 5: 378-85
- ② Molho P, Rolland N, Lebrun T, Dirat G, Courpied JP, Croughs T, Duprat I, Sultan Y, The French Study Group. Epidemiological survey of the orthopaedic status of severe haemophilia A and B patients in France. *Haemophilia* 2000; 6: 23-32
- ③ Trippoli S, Vaiani M, Linari S, Longo G, Morfini M, Messori A. Multivariate analysis of factors influencing quality of life and utility in patients with hemophilia. *Haematologica* 2001; 86: 722-28
- ④ Royal S, Schramm W, Berntop E, Giangrande P, Gringeri A, Ludlam C, Kroner B, Szucs T. Quality-of-life differences between prophylactic and on-demand factor replacement therapy in European haemophilia patients. *Haemophilia* 2002; 8: 44-50

- ⑤ Fisher K, van der Born, JG, Mauser-Bunschoten, EP, Roosendaal G, van den Berg HM. Effects of haemophilic arthropathy on health-related quality of life and socio-economic parameters. *Haemophilia* 2005; 11: 43-48.
- ⑥ Elander J, Robinson G, Mitchell K, Morris J. An assesment of the relative influence of pain coping, negative thoughts about pain, and pain acceptance on health-related quality of life among people with hemophilia. *Pain* 2009; 145: 169-175.
- ⑦ Hilberg J, Czepa D, Freialdenhoven D, Boettger MK. Joint pain in people with hemophilia depends on joint status. *Pain* 2011; 152: 2029-2035.

〔3〕 我が国における血友病患者と他の慢性疾患の報告との比較検討

我が国でも、過去に慢性疾患患者の健康関連 QOL を SF-36 により評価し解析した結果が、しばしば報告されている。SF-36 の評価は、下位尺度とサマリースコアを国民標準値に基づいたスコアリングにより算出することで、日本国民標準との差が明確に示され結果の解釈を容易にするため、日本国内の SF-36 を用いた調査報告の多くは、国民標準値を用いたスコアリングが用いられている。本項では国民標準値にて換算したスコアリング（〇〇・N と表示）を用いて検討した。

ここでは、本調査から導かれた血友病患者の結果と他疾患で公表されているデータを用いて、SF-36 の 8 つの下位尺度について血友病患者と他の疾患で比較した。その際、血友病患者においては重症度別に QOL の相違がみられ、さらにインヒビター保有患者は、特に QOL が悪化していると考えられるため、血友病患者を重症度別とインヒビター保有者に群分けを行い解析した。

(1) 血友病患者の重症度別の SF36 を用いた評価

本項における解析対象の血友病患者は 16 歳以上の血友病 A および B 両方を全体 670 名とし、さらにその集団で①インヒビター患者 28 名、②重症 373 名、③中等症 149 名、④軽症 73 名に亜分類した。なお、重症度が不明あるいは空欄の患者は亜分類の対象から除外した。まずは表 10、図 12 に血友病患者および亜分類の下位尺度を示す。

血友病患者全体としては、全般的に下位尺度の低下がみられたが、他の指標に比べ身体に関する下位尺度のスコアである PF-N、RP-N、BP-N の低下が大きかった（表 10、図 12）。

軽症血友病患者における下位尺度は国民標準値とほとんど差がみられなかった。中等症と重症の比較ではほとんど差がみられなかった。インヒビター患者は、血友病患者全体と比較しても、VT-N、MH-N 以外の下位尺度はすべて著明に低く、特に PF-N、RP-N は血友病患者全体と比較しても著しく低かった。

表 10 SF-36 下位尺度（国民標準値に基づいた点）

	PF-N	RP-N	BP-N	GH-N	VT-N	SF-N	RE-N	MH-N	n
血友病全体	37.0	40.7	41.3	41.7	46.2	44.2	45.1	47.0	670
軽症	49.6	48.1	48.9	47.5	50.8	49.8	50.0	51.1	73
中等症	38.5	41.4	41.9	41.0	46.0	43.7	44.8	45.9	149
重症	35.8	40.0	40.1	41.2	45.5	43.6	45.0	46.9	373
インヒビター	18.7	32.2	37.3	36.5	45.7	40.4	38.8	47.9	28

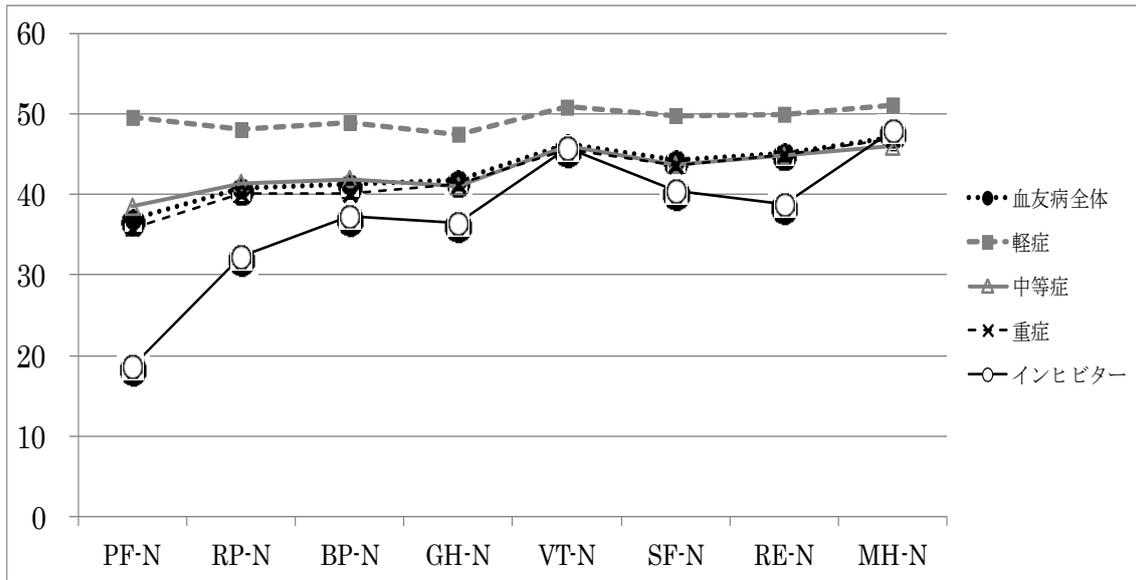


図 12 SF-36 下位尺度 (国民標準値に基づいた点)

(2) 血友病患者と慢性心不全患者との比較

他疾患との比較で、まずは一般的な疾患である慢性心不全と検討した。澤崎ら¹⁾が慢性心不全患者の SF-36 による QOL 評価を、AHA/ACC (American Heart Association / American College of Cardiology) ガイドライン 2005 のステージ別に報告しており、この結果を用いて比較し図 13 に示した。また、表 11 に AHA/ACC ガイドライン 2005 のステージ分類と対象となった症例数を示した。

表 11 AHA/ACC ガイドライン 2005 のステージ分類と解析症例数

ステージ A (n=107)	危険因子を有するが、心機能障害がない
ステージ B (n=286)	無症状の左室収縮機能不全
ステージ C (n=114)	症候性心不全
ステージ D (n=148)	治療抵抗性心不全

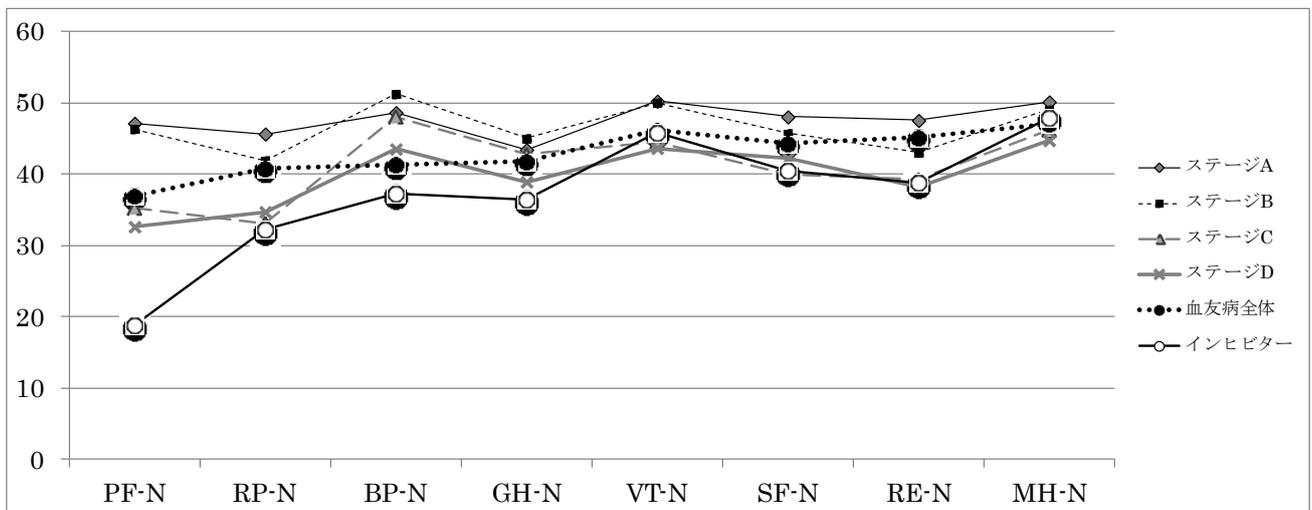


図 13 AHA/ACC ガイドライン 2005 のステージ別の下位尺度と血友病患者の比較

澤崎ら¹⁾の報告では、慢性心不全患者の QOL は、ACC/AHA ガイドライン 2005 に基づくステージ分類で A、B 群から C、D 群への進行に伴い悪化しており、A と B 間、C と D 間にはそれぞれ有意差は認められなかった。

図 13 に示すように本調査での血友病患者全体の下位尺度は、慢性心不全患者のステージ A/B とステージ C/D の中間であった。すなわち、血友病患者全体の下位尺度は慢性心不全の無症状患者よりは低く、有症状患者よりは高かった。

一方、インヒビター保有血友病患者は身体機能 (PF)、日常役割機能 (RP)、体の痛み (BP) といった身体に関する下位尺度がステージ D の心不全患者と比べても著しく低いことが示された。

(3) 血友病患者と特定疾病患者との比較

三徳ら²⁾は、「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服事業による特定疾患の疫学に関する研究」の一環として、2003 年までに 32 疾患 2100 名についての SF-36 を用いた調査を行った結果を分析し報告している。この結果を用いて血友病患者と特定疾患を比較した。

特定疾患の系統分類に基づく疾患群として、免疫系疾患、神経・筋疾患、血液系疾患、皮膚・結合組織疾患、その他と群分けをし、血友病患者全体およびインヒビター患者と比較した。

表 12 特定疾患と血友病患者の下位尺度

	PN-N	RP-N	BP-N	GH-N	VT-N	SF-N	RE-N	MH-N	n
免疫系疾患	38.0	40.1	40.2	37.7	41.4	31.8	42.2	42.2	153
神経・筋疾患	24.8	36.9	41.6	37.4	38.9	33.8	38.9	38.8	1560
血液系疾患	40.4	41.1	42.2	40.8	44.2	32.3	42.1	45.0	53
皮膚・結合組織疾患	36.6	40.5	44.0	38.7	42.2	32.6	44.3	44.5	65
その他	32.6	40.1	40.6	41.0	44.3	32.3	42.6	44.0	149
血友病全体	37.0	40.7	41.3	41.7	46.2	44.2	45.1	47.0	670
インヒビター	18.7	32.2	37.3	36.5	45.7	40.4	38.8	47.9	28

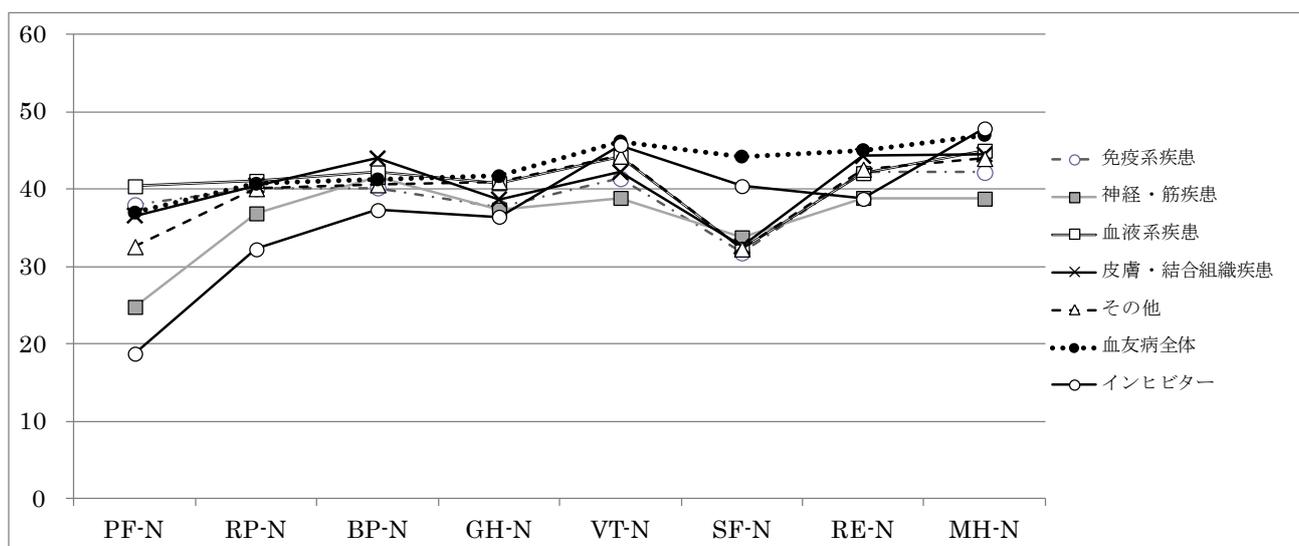


図 14 特定疾患と血友病患者の下位尺度比較

血友病患者全体として、他の特定疾患同様に全般的に下位尺度の低下がみられたが、特にその中でも PF・N、 RP・N、 BP・N といった身体に関する下位尺度の低下が他疾患と比較しても大きかった。とりわけインヒビター患者では、さらに下位尺度が低下しており、PF・N、 RP・N、 BP・N といった身体に関する下位尺度に特に著明な低下がみられた。

血友病患者ではインヒビター保有者であっても VT・N、 SF・N、 MH・N の下位尺度の低下は比較的小さく、他疾患との比較では、活力、社会生活機能、心の健康は軽度にとどまっていた。

考察

血友病患者においても他の疾患同様、下位尺度の低下がみられる。特に特定疾患に比べ身体に関する下位尺度である PF、RP、BP の低下が大きくなっている。これは関節内などの出血そのものによる機能低下と血友病性関節症による慢性障害に起因していると考えられる。この傾向は特にインヒビター患者において著しい。

図 14 に示される下位尺度のパターンをみると血友病患者は神経・筋疾患の傾向に類似している。特にインヒビター患者においては特に PF、RP、BP の低下が顕著で、著しく身体的 QOL が障害されていることが示唆される。

その一方で、活力、社会生活機能、心の健康の下位尺度の低下が他疾患と比較して軽度であるのは、血友病は未だ完治は困難な疾病ではあるが、補充療法やバイパス療法といったある程度は確立した治療法があり、在宅自己注射によって通院などで日常生活や社会活動に支障を来すことが少なくなっているからと考えられた。

まとめ

今回の全国調査の SF-36 の結果を他疾患と比較して考察をした。血友病患者においては、他疾患と比較しても精神関連スコアより身体関連スコアである PF、RP、BP の低下が目立った。軽症患者は健常者スコアとほとんど差はなく、QOL はそれほど障害されていないようであった。しかし中等症と重症患者はほぼ同等に身体機能を中心として QOL が障害されている。特にインヒビター患者の PF、RP、BP の低下が一層目立っており、インヒビター患者の QOL は著しく障害されていることが裏付けられた。

血友病は未だ完治は困難な疾病ではあるが、精神関連スコアの下位尺度の低下が比較的軽度であるのは、在宅自己注射で自己管理がある程度可能であり、家庭でも一定の役割を持ち社会参加も可能になっていることによると考えられた。

参考文献

- 1) 澤崎文子、柴山健三、竹松百合子、大久保 紀江、一柳美稚子、宮下照美、中山奈津紀、小寺直美、山田智恵、長谷部ゆかり、倉田 亮子、石井潤一：慢性心不全患者の Quality of Life 評価 ACC/AHA ガイドラインステージで分類した患者群間の比較： *Journal of Cardiology*, 50(4), 253-258. 2007
- 2) 三徳和子、松田智大、新城正紀、眞崎直子、平良セツ子、丹野高三、蓑輪眞澄、坂田清美難病疾患患者における包括的 QOL の特徴と類似点：川崎医療福祉学会誌, 17(2), 333-341. 2004

〔4〕重症、中等症血友病 A 患者を対象とした身体機能 (PF)、日常役割機能 (身体) (RP)、体の痛み (BP) に関する 2 次解析

平成 25 年度の血液凝固異常症の QOL に関する研究報告書において、16 歳以上の凝固異常症のアンケートに回答頂いた全体を対象として解析を行った (以下全体群)。その結果では、ほとんどの因子が患者 QOL に影響していた。この理由として、年齢、重症度、治療状況などが他の因子に大きく影響していると推測された。そこで今回の解析では、治療対象となる血友病患者の大多数を占めるとされる重症もしくは中等症の血友病 A を抽出 (以下抽出群) して、各因子の QOL への影響を前回と同様に全体での解析を行った。なおこの抽出群にはアンケート全体の 51%が含まれる。そしてこのように患者背景を統一した上で、関節内出血の有無と定期補充療法の有無でそれぞれ 2 群に分けて、さらに QOL への影響を解析した。

対象となる QOL の 3 項目 (PF、RP、BP) とアンケート項目の全体解析の p 値を表 13 に示した。P 値が 0.05 未満を有意に差があるとして、有意差のあった因子 ($p < 0.05$) を青字で、有意差のなかった因子 ($p \geq 0.05$) を黒字で示した。また全体群と抽出群で有意差に違いが出た因子を灰色枠とした。全体群、抽出群とも有意差を示した因子は 53 因子、全体群で有意差を示し抽出群で有意差を示さなかったのは 21 因子、そして全体群では有意差を示さなかったが、抽出群で有意差を示したのは 3 因子であった。解析対象を限定することで、多くの因子で有意差がなくなったが、依然多くの因子で QOL への強い影響が見られた。その一方で、抽出群で有意差が新たに認められた 3 因子は、血縁患者の理解と日常役割身体機能、近一ヶ月の製剤投与回数と身体機能、そして日常役割身体機能であった。特に近一ヶ月の製剤投与回数は 2 つの QOL に影響していることから、投与回数を減らすことが QOL につながると考えられた。しかし投与回数は関節内出血が多いために増えているのか、定期補充を行っているために増えているのか、この解析では推測できない。そこで定期補充と関節内出血の有無について、アンケート項目と QOL について解析を行った。

(1) 関節内出血があると答えた患者における定期補充療法の影響 (A vs C:表 14-00)

関節内出血がある患者群で定期補充療法が有意な影響を与えていた調査項目は 3 項目 (輸注回数: 表 14-10、関節手術の既往: 表 14-17、HIV 感染: 表 14-20) であった。平均輸注回数は定期補充療法を行っていない患者が 4.9 回であるのに対し、定期補充療法を行っている患者が 11.8 回と有意に多いにも関わらず、近一ヶ月の総出血回数と関節内出血回数に有意な差がないことから、定期補充療法の実施方法に問題がある可能性が推測された。関節手術の既往に関しては、定期補充を行っている患者での手術既往が多く、関節の状態が悪い患者の定期補充率が高率であることが示唆され、また、術後治療や手術入院期間中の止血教育も関連しているかもしれない。

(2) 関節内出血がないと答えた患者における定期補充療法の影響 (B vs D:表 14-00)

関節内出血がない患者群で、定期補充療法が有意な影響を与えていた調査項目は 5 項目 (輸注回数: 表 14-10、ADL に不自由のある関節の有無: 表 14-11、ADL に不自由のある肘関節の有無: 表 14-14、関節手術の既往: 表 14-17、QOL の身体機能: 表 14-22) であった。平均輸注回数は定期補充療法を行っていない患者が 3.6 回であるのに対し、定期補充療法を行っている患者が 10.6 回と有意に多いにも関

ならず、近一ヶ月の総出血回数と関節内出血回数に有意な差がないことから、出血がなく定期補充を行っていない患者は、出血自体が元来少ない患者であることが示唆された。ADLに不自由がある関節と回答した患者は、定期補充療法を行っている患者が多く、特に肘関節が不自由であると回答した患者も定期補充療法を行っていた。また関節手術の既往も定期補充療法を行っている患者に多かった。さらにQOLの身体機能(PF)についても定期補充療法を行っていない患者が82.7点と、行っている患者の70.1点と比べて良好であった。このことから定期補充療法を行わず関節内出血がない患者とは、定期補充療法を行わなくとも関節出血も含めて生理的な出血も少なく、関節機能が保たれADLに不自由を感じる身体機能障害がない患者群であることが推測された。

(3) 定期補充を行っていると答えた患者における関節内出血の状況 (A vs B:表 14-00)

定期補充療法を行っている患者群で関節内出血に有意な影響を与えていた出血回数を除く調査項目は6項目(ADLに不自由のある関節の有無:表 14-11、ADLに不自由のある足関節の有無:表 14-12、ADLに不自由のある肘関節の有無:表 14-14、QOLの身体機能:表 14-22、日常生活機能:表 14-23、体の痛み:表 14-24)であった。これらすべての比較の結果は、定期補充をしながら関節内出血が防止できていない患者では、関節症で不自由を強く感じQOLの点数が低い結果となっていた。ここでも改めて定期補充療法の実施方法に問題がある可能性が示唆された。

(4) 定期補充を行っていないと答えた患者における関節内出血の状況 (C vs D:表 14-00)

定期補充療法を行っていない患者群で関節内出血に有意な影響を与えていた出血回数を除く調査項目は8項目(ADLに不自由のある関節の有無:表 2-11、ADLに不自由のある足関節の有無:表 14-12、ADLに不自由のある膝関節の有無:表 14-13、ADLに不自由のある肘関節の有無:表 14-14、ADLに不自由のある股関節の有無:表 14-16、QOLの身体機能:表 14-22、日常生活機能:表 14-23、体の痛み:表 14-24)であった。これらすべての比較の結果は、定期補充をしなくとも関節内出血がない患者では、関節症で不自由を感じることはなくQOLの点数が高い結果となっていた。やはりここでも、定期補充療法を行わず関節内出血がない患者とは、定期補充療法を行わなくとも関節出血も含めて全般的な出血も少なく、関節機能が保たれADLに不自由を感じる身体機能障害がない患者群であると推測された。

(5) 定期補充療法実施と関節内出血状況による4群でのQOL評価 (図 15)

QOLに注目して定期補充療法の実施状況と関節内出血状況で4つの群に分けてみると、出血のない患者で有意にQOL点数は良好であり、有意差は見られないが定期補充療法を行っていない患者で点数が良好であった。この傾向から、身体機能に関するQOLに最も影響するのは関節内出血であることが示唆された。その治療として現在行われている定期補充療法では身体機能に関するQOLを有意に向上させるまでの効果は発揮されていないと考えられた。

以上の解析から、関節内出血はADLやQOLに悪影響を強く及ぼすことが推測された。また定期補充療法がADLやQOLに好影響を与えているとの結果は得られず、むしろ悪影響を与えている可能性も示唆する結果となった。しかしこの解析結果に、ある特徴的な患者群が強く影響を与えた可能性があった。それは定期補充療法を行っているが止血管理が不十分で止血が予防できていない患者群であり、その数は約半数を占めていた。そのため、今回の調査において定期補充療法がQOLに与える影響について言及することは難しい。

したがって、身体機能に関するQOLを改善・向上させるためには、関節内出血を防止することが最も

有効である。その具体的な関節内出血防止として定期補充療法は有望であるが、その効果を今回の調査対象からは評価することはできなかつたと結論した。

表 13 PF、RP、BP とアンケート項目の全体解析の結果

	PF(-N)		RP(-N)		BP(-N)	
	全体群	抽出群	全体群	抽出群	全体群	抽出群
年齢	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.010
身長	0.000	0.000	0.000	0.012	0.051	0.659
体重	0.003	0.001	0.001	0.013	0.025	0.069
BMI	0.192	0.723	0.070	0.421	0.471	0.520
血縁者の理解	0.012	0.261	0.000	0.162	0.005	0.034
血縁者以外の理解	0.533	0.284	0.314	0.025	0.932	0.160
患者会への参加	0.000	0.116	0.021	0.596	0.014	0.913
近一ヶ月の出血（有無）	0.000	0.002	0.000	0.000	0.000	0.000
近一ヶ月の出血（回数）	0.001	0.002	0.004	0.059	0.002	0.002
近一ヶ月の関節内出血（有無）	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
近一ヶ月の関節内出血（回数）	0.000	0.000	0.021	0.034	0.000	0.007
標的関節の有無	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
不自由を感じる関節（有無）	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
足関節障害（有無）	0.000	0.201	0.000	0.004	0.000	0.000
膝関節障害（有無）	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
肘関節障害（有無）	0.000	0.000	0.000	0.003	0.000	0.002
肩関節障害（有無）	0.000	0.000	0.000	0.020	0.000	0.181
股関節障害（有無）	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
関節手術既往（有無）	0.000	0.001	0.000	0.065	0.000	0.016
頭蓋内出血既往（有無）	0.000	0.135	0.000	0.007	0.114	0.959
頭蓋内出血後遺症（有無）	0.505	0.202	0.037	0.776	0.041	0.506
近一ヶ月製剤輸注（有無）	0.000	0.009	0.000	0.051	0.000	0.000
近一ヶ月製剤輸注（回数）	0.458	0.006	0.083	0.020	0.007	0.050
インヒビター（有無）	0.000	対象なし	0.053	対象なし	0.060	対象なし
自己注射（可否）	0.000	0.211	0.031	0.344	0.000	0.027
定期補充療法（有無）	0.000	0.056	0.001	0.159	0.000	0.014
専門病院への通院（有無）	0.036	0.768	0.131	0.192	0.145	0.076
職業	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
HIV 感染（有無）	0.000	0.000	0.003	0.144	0.000	0.027
HCV 感染（有無）	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.003

表 14-00 : 表 14-01-24 の見方

調査項目			関節内出血		p 値
			あり	なし	
定期補充療法	あり	n	A	B	# 1
		平均			
		標準偏差			
	なし	n	C	D	# 2
		平均			
		標準偏差			
p 値			# 3	# 4	

A : 関節内出血が**あり**定期補充を行っている患者数 (n)、平均、標準偏差

B : 関節内出血が**なく**定期補充を行っている患者数 (n)、平均、標準偏差

C : 関節内出血が**あり**定期補充を行っていない患者数 (n)、平均、標準偏差

D : 関節内出血が**なく**定期補充を行っていない患者数 (n)、平均、標準偏差

1 : A と B を Mann-Whitney 検定した結果 (p 値)

2 : C と D を Mann-Whitney 検定した結果 (p 値)

3 : A と C を Mann-Whitney 検定した結果 (p 値)

4 : B と D を Mann-Whitney 検定した結果 (p 値)

表 14-01

年齢			関節内出血		p 値
			あり	なし	
定期補充療法	あり	n	176	73	0.63
		平均	41.3	40.5	
		標準偏差	10.5	11.2	
	なし	n	69	41	1
		平均	42.2	42.2	
		標準偏差	10.2	10.4	
p 値			0.564	0.43	

表 14-02

身長			関節内出血		p 値
			あり	なし	
定期補充療法	あり	n	175	71	0.36
		平均	168.9	168	
		標準偏差	6.9	6.9	
	なし	n	69	41	0.9
		平均	169.5	169.7	
		標準偏差	6.7	6.9	
p 値			0.587	0.26	

表 14-03

体重			関節内出血		p 値
			あり	なし	
定期補充療法	あり	n	174	71	0.93
		平均	62.6	62.8	
		標準偏差	9.7	10.7	
	なし	n	69	41	0.47
		平均	62.8	63.2	
		標準偏差	9.9	8	
p 値			0.914	0.39	

表 14-04

BMI			関節内出血		p 値
			あり	なし	
定期補充療法	あり	n	174	71	0.57
		平均	22	22.3	
		標準偏差	3.3	3.7	
	なし	n	69	41	0.56
		平均	21.9	22	
		標準偏差	3.2	2.6	
p 値			0.783	0.84	

表 14-05

血縁者の理解者 (1: いる、2: いない)			関節内出血		p 値
			あり	なし	
定期補充療法	あり	n	175	73	0.1
		平均	1.1	1	
		標準偏差	0.2	0.1	
	なし	n	69	40	0.43
		平均	1.1	1	
		標準偏差	0.2	0.2	
p 値			0.89	0.66	

表 14-06

血縁者以外の理解者 (1: いる、2: いない)			関節内出血		p 値
			あり	なし	
定期補充療法	あり	n	174	66	0.68
		平均	1.4	1.4	
		標準偏差	0.5	0.5	
	なし	n	66	39	0.85
		平均	1.6	1.6	
		標準偏差	0.5	0.5	
p 値			0.06	0.07	

表 14-07

患者会に参加している (1: 参加している、2: していない)			関節内出血		p 値
			あり	なし	
定期補充療法	あり	n	176	73	0.36
		平均	1.3	1.2	
		標準偏差	0.5	0.4	
	なし	n	68	41	0.3
		平均	1.3	1.4	
		標準偏差	0.5	0.5	
p 値			0.95	0.08	

表 14-08

近一ヶ月の総出血回数			関節内出血		p 値
			あり	なし	
定期補充療法	あり	n	137	29	0
		平均	4.8	2.5	
		標準偏差	5.2	2.5	
	なし	n	62	23	0.4
		平均	4.2	3	
		標準偏差	3.3	2.8	
p 値			0.89	0.16	

表 14-09

近一ヶ月の筋肉内出血			関節内出血		p 値
			あり	なし	
定期補充療法	あり	n	129	16	0
		平均	4.2	1.7	
		標準偏差	5.3	1.1	
	なし	n	57	13	0.3
		平均	3.6	3.1	
		標準偏差	3.2	3.3	
p 値			1	0.15	

表 14-10

近一ヶ月の総輸注回数			関節内出血		p 値
			あり	なし	
定期補充療法	あり	n	175	72	0.38
		平均	11.8	10.6	
		標準偏差	6.4	4.4	
	なし	n	63	27	0.24
		平均	4.9	4.0	
		標準偏差	3.3	2.5	
p 値			0	0	

表 14-11

ADL に不自由のある関節の有無 (1: ない、2: ある)			関節内出血		p 値
			あり	なし	
定期補充療法	あり	n	176	72	0.002
		平均	2.0	1.9	
		標準偏差	0.2	0.4	
	なし	n	69	41	0
		平均	2.0	1.6	
		標準偏差	0.2	0.6	
p 値			0.76	0.001	

表 14-12

ADL に不自由な足関節の有無 (1: ある、2: なし)			関節内出血		p 値
			あり	なし	
定期補充療法	あり	n	176	73	0.002
		平均	1.3	1.5	
		標準偏差	0.4	0.5	
	なし	n	69	41	0.01
		平均	1.4	1.6	
		標準偏差	0.5	0.5	
p 値			0.09	0.09	

表 14-13

ADL に不自由な膝関節の有無 (1:ある、2:なし)			関節内出血		p 値
			あり	なし	
定期補充療法	あり	n	176	73	0.25
		平均	1.4	1.5	
		標準偏差	0.5	0.5	
	なし	n	69	41	0.01
		平均	1.4	1.7	
		標準偏差	0.5	0.5	
p 値			0.9	0.07	

表 14-14

ADL に不自由な肘関節の有無 (1:ある、2:なし)			関節内出血		p 値
			あり	なし	
定期補充療法	あり	n	176	73	0.001
		平均	1.5	1.7	
		標準偏差	0.5	0.5	
	なし	n	69	41	0
		平均	1.4	1.8	
		標準偏差	0.5	0.4	
p 値			0.49	0.05	

表 14-15

ADL に不自由な肩関節の有無 (1:ある、2:なし)			関節内出血		p 値
			あり	なし	
定期補充療法	あり	n	176	73	0.61
		平均	1.9	1.9	
		標準偏差	0.4	0.3	
	なし	n	69	41	0.86
		平均	1.9	1.9	
		標準偏差	0.4	0.4	
p 値			0.82	0.73	

表 14-16

ADL に不自由な股関節の有無 (1:ある、2:なし)			関節内出血		p 値
			あり	なし	
定期補充療法	あり	n	176	73	0.92
		平均	1.9	1.9	
		標準偏差	0.4	0.3	
	なし	n	69	41	0.02
		平均	1.8	2.0	
		標準偏差	0.4	0.2	
p 値			0.15	0.14	

表 14-17

関節手術の既往の有無 (1:ある、2:ない)			関節内出血		p 値
			あり	なし	
定期補充療法	あり	n	176	73	0.1
		平均	1.7	1.6	
		標準偏差	0.5	0.5	
	なし	n	68	41	0.38
		平均	1.9	1.8	
		標準偏差	0.3	0.4	
p 値			0.01	0.02	

表 14-18

頭蓋内出血既往の有無 (1:ある、2:ない)			関節内出血		p 値
			あり	なし	
定期補充療法	あり	n	175	73	0.42
		平均	1.8	1.8	
		標準偏差	0.4	0.4	
	なし	n	68	41	0.52
		平均	1.9	1.8	
		標準偏差	0.4	4.0	
p 値			0.34	0.53	

表 14-19

頭蓋内出血後遺症の有無 (1:ある、2:ない)			関節内出血		p 値
			あり	なし	
定期補充療法	あり	n	34	18	0.32
		平均	1.7	1.8	
		標準偏差	0.5	0.4	
	なし	n	10	8	0.82
		平均	1.7	1.8	
		標準偏差	0.5	0.5	
p 値			0.97	0.63	

表 14-20

HIV 感染の有無 (1:感染していない、2:感染している)			関節内出血		p 値
			あり	なし	
定期補充療法	あり	n	176	73	0.67
		平均	1.5	1.3	
		標準偏差	0.5	0.5	
	なし	n	68	41	0.48
		平均	1.3	1.4	
		標準偏差	0.5	0.5	
p 値			0.04	0.22	

表 14-21

HCV 感染の有無 (1:感染していない、2:感染している)			関節内出血		p 値
			あり	なし	
定期補充療法	あり	n	176	73	0.18
		平均	1.9	1.8	
		標準偏差	0.4	0.5	
	なし	n	69	41	0.64
		平均	1.8	1.8	
		標準偏差	0.5	0.4	
p 値			0.12	0.75	

表 14-22

身体機能 (PF、PF-N)			関節内出血		p 値
			あり	なし	
定期補充療法	あり	n	174	73	0.04
		平均*	65.4/34.3	70.1/37.6	
		標準偏差	22.6	26.8	
	なし	n	69	40	0.0
		平均*	64.5/33.7	82.7/46.5	
		標準偏差	24.2	21.7	
p 値			0.88	0.005	

表 14-23

日常役割機能 (RP、RP-N)			関節内出血		p 値
			あり	なし	
定期補充療法	あり	n	174	73	0
		平均*	66.2/37.8	77.7/44.1	
		標準偏差	26.8	28.8	
	なし	n	69	40	0.03
		平均*	70.7/40.2	80.5/45.6	
		標準偏差	26.1	23.6	
p 値			0.22	0.87	

表 14-24

体の痛み (BP、BP-N)			関節内出血		p 値
			あり	なし	
定期補充療法	あり	n	176	73	0
		平均*	44.6/36.9	61.5/44.4	
		標準偏差	18.4	22.5	
	なし	n	69	41	0
		平均*	48.5/38.6	67.6/47.1	
		標準偏差	15.6	21.3	
p 値			0.92	0.12	

平均* : (##/\$\$) の##は PF/RP/BP、\$\$は PF-N/RP-N/BP-N、なおn、標準偏差ならびにp値は PF/RP/BP と PF-N/RP-N/BP-N で差はない。

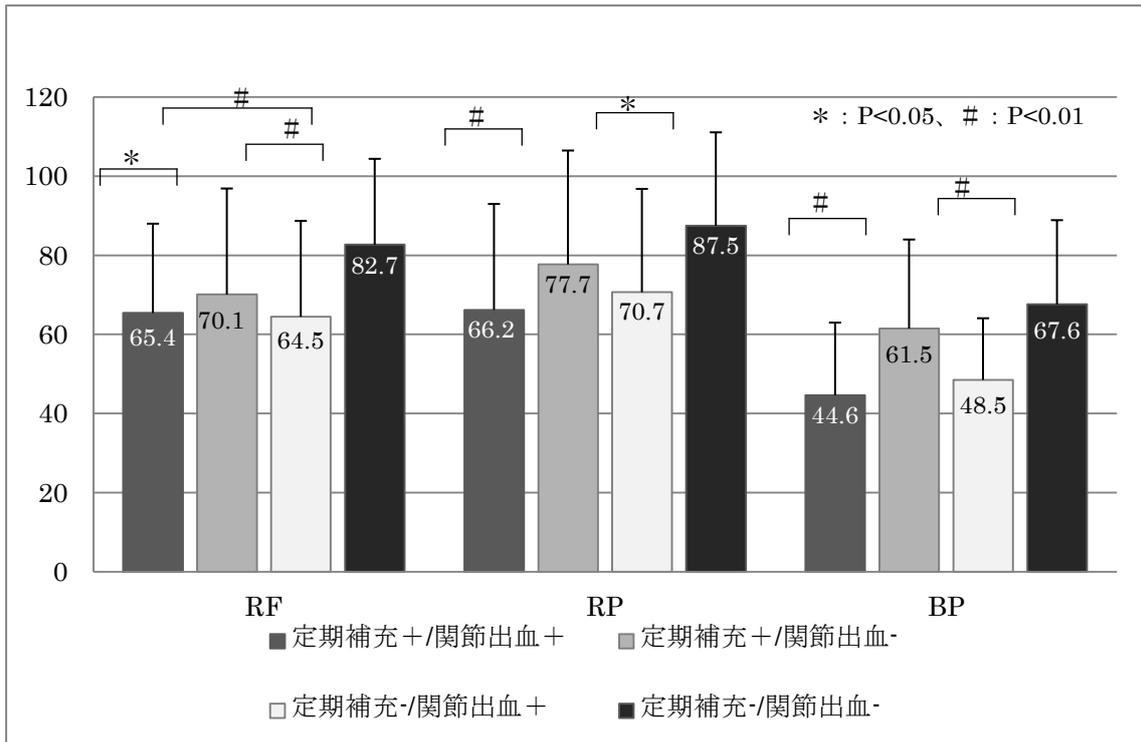


図 15 QOL の身体機能項目と定期補充/関節内出血

〔5〕血友病を対象とした活力 (VT)、社会生活機能 (SF)、日常役割機能 (精神) (RE)、心の健康 (MH) に関する 2 次解析

中間集計で SF-36 の国民標準値との比較を行ったが、血友病患者は多くの項目で低値を示した。つまり血友病患者は全体として生活の質(QOL)が低い状態にあるという結果となった。但し、年齢が 16 歳から 24 歳までで、関節障害がなく、出血エピソードが少ない群は、4 項目【活力 (VT)、社会生活機能 (SF)、日常役割機能 (精神) (RE)、心の健康 (MH)】の平均が国民標準値と変わらず、非血友病患者と遜色ない心理的、社会的活動性のレベルを維持していることもわかった。

定期補充療法と QOL について

今後も若い世代が出血エピソードの少ないまま、よい関節状態を保つことができれば、将来も非血友病患者と同等な QOL を保てることになる。そして、その対策として定期補充療法は、現在、最も有効な治療法と考えられ、各世代に推奨されている。

しかし、前回、16 歳以上のデータを単純集計(全体 720 名)すると、定期補充療法実施群(420 名 58%)の QOL 得点が非実施群に比較して、むしろ低くなる現象が見られた。つまり本来、QOL を維持、向上させるはずの定期補充療法を実施している群が低いのである。確かに定期補充療法は患者の生活の負担となる側面がある。アドヒアランスを維持するためのスケジュール管理維持の緊張感、欠かせない通院、一定量の凝固因子製剤の常備と保管、無症状でも頻回に行われる穿刺と輸注行為、特に乳幼児での血管確保は専門医でも難しい術である。これらは QOL を下げる要因になり得る。

そこで定期補充療法実施群の特性について検討した。

(1) 病気への構えと定期補充療法

表 15 患者会参加の有無と定期補充療法の有無 対象：全体

患者会に	定期あり	定期なし
参加	280	156
未参加	140	144

χ^2 二乗検定において 1%水準で患者会への参加群は定期補充療法実施者が有意に多い(p<0.01)。

表 16 患者会参加の有無と QOL 得点平均(標準化済得点比較)

項目	活力 VT	社会生活機能 SF	日常役割機能(精神) RE	心の健康 MH
参加	45.9	44.0	45.0	46.7
未参加	46.6	44.5	45.2	47.5

患者会参加者と未参加者の間に有意差はない。

表 17 患者会参加の有無と定期補充療法の有無 対象：血友病 A、B のみ

患者会に	定期あり	定期なし
参加	278	152
未参加	130	105

有意差なし

表 18 重症度の自覚と定期補充療法の有無 対象：血友病 A、B のみ

重症度を	定期あり	定期なし
知ってる	382	236
知らない	26	21

有意差なし

一般的には患者会に参加している者は、血友病に対してより多くの情報や経験を得ようとする積極的な姿勢、反対に、参加していない者は情報交流が乏しい孤立した状況、あるいは病気への消極的な姿勢、必要を感じないほどの軽い症状のいずれかを示すと考えられる。表 15 は、患者会参加者が治療や生活に対しても積極的な姿勢を示し、定期補充療法に関しても実施者が多くなったと解釈はできる。しかし、とすれば表 16 において、その積極的な姿勢が QOL 得点に反映されないのはどうしてであろうか。

実際の出血状況や疾病の種別が影響しているとも考えられる。そこで普段の出血症状や性別をコントロールして比較するために、血友病 A、B のみを対象にして、16 歳以上の 665 名を対象として再集計してみた。それが表 17 である。全体の傾向は変わらないものの、患者会の参加についての二群間の有意差はなくなった。さらに血友病 A、B に限定したまま、表 18 では自分の重症度を知らない、または空白回答した者の比率を検定したが、やはり有意差はなかった。定期補充療法の有無と病気への自覚や知識に関しては差がなかった。つまり病気への自覚が乏しいから定期補充療法を実施しないわけではないと言える。

これらの結果から、患者会の未参加理由が出血症状や関節状態に起因する、つまり、出血が少なく、必要を感じないので患者会にも参加しないのではないかと推測された。それが成り立つのであれば、同時に、それは定期補充療法を行なわない原因のひとつにもなり得る。

表 19 不自由な関節があると回答した者、一ヶ月間に出血し易い関節があると回答した者について示した。定期補充療法を行っている群は 1%水準で有意に多い(不明を除く)。

不自由な関節	定期あり	定期なし	易出血関節	定期あり	定期なし
あり	356	173	あり	273	132
なし	47	80	なし	137	123

ここからは 16 歳以上の多くの血友病患者においては、すでに不自由さを感じる関節が存在し、それが QOL を低下させ、対策として定期補充療法を行っているという現実がみえてくる。つまり、今回の結果は定期補充療法を行っているから QOL が低いのではなく、関節障害が進行し、生活に影響するようになった、低 QOL 状態の成人が、対策として定期補充療法を多く導入した反映であると考えられる。

(2) 活力 (VT)、社会生活機能 (SF)、日常役割機能 (精神) (RE)、心の健康 (MH) と定期補充療法

これらを踏まえたうえ、活力、社会生活機能、日常役割機能 (精神)、心の健康といった領域の QOL を維持することと定期補充療法の関係はどのようなものなのかを検討した。

さらに均質な群を抽出するために下記の条件を満たした対象を選定した。

- 1) 自立した判断と生活が送れ、血管確保も一定レベルとなる成人就業年齢 20-60 歳
- 2) 出血リスクと症状出現を揃える意味で重症と中等症の血友病 A 患者
- 3) 治療方法を同一にするためにインビターがない患者

最終的に 354 名が抽出され、その中で関節障害の有無と定期補充療法の有無で 4 群に分けた。

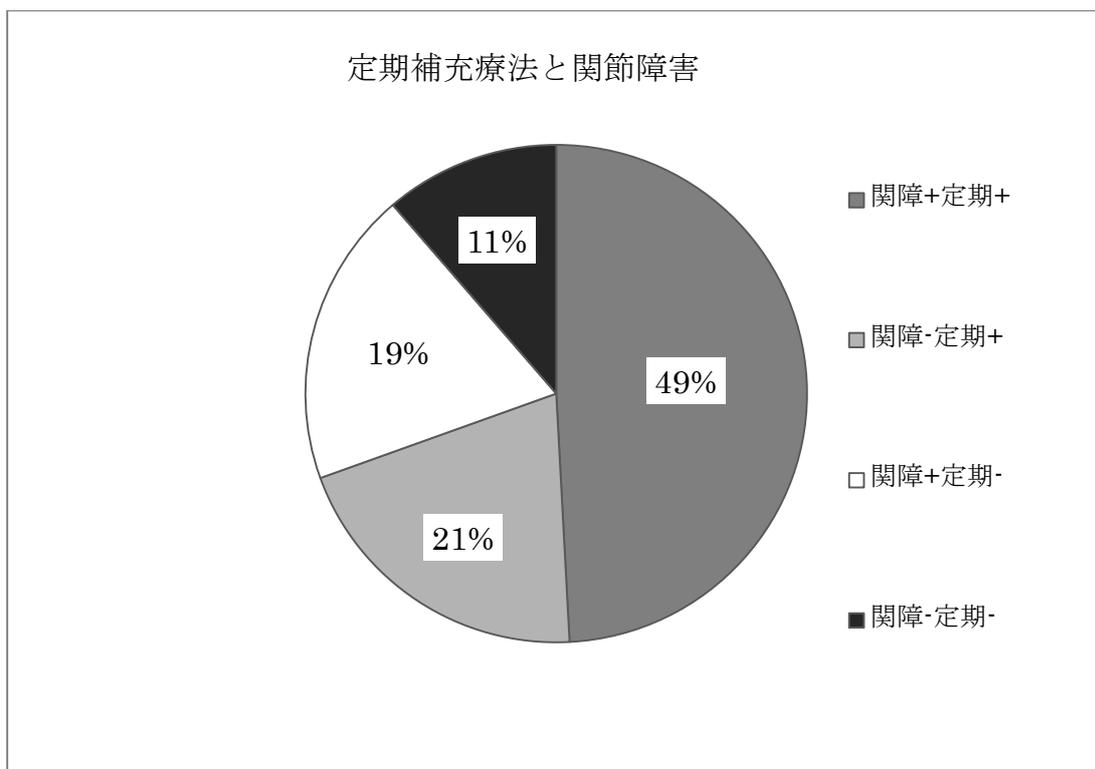


図 16 定期補充療法の有無と関節障害の有無の比率 対象：血友病 A、B のみ

70%の者が定期補充療法を行っており、動機はどうあれ、成人患者の治療法として、かなり一般的になっていることがわかる。また重症・中等症患者に限定したにもかかわらず、1割は関節障害もなく、臨床的に定期補充療法の必要を感じにくい実態が窺える。

関節障害がある者の間で、定期補充療法の有無で活力、社会生活機能、日常役割機能 (精神)、心の健康を中央値で比較すると、ほとんどの群で定期補充療法実施群の得点が、非実施群と比べて、同等か、低い結果となった(Mann-Whitney U 検定において有意差を示すほどの差はない)。関節障害がない者間の比較でも同様である。唯一の例外は日常役割機能 (精神) RE で、ここだけは定期補充療法実施群が高い中央値を示し、これは平均値でみても同様の結果となる。しかし、これを除くと、いずれも定期補充療法実施群が QOL 得点においては低かった。

また下記の表からは関節障害がない群は、定期補充療法の有無に関係なく QOL 得点が高い(全て $p<0.01$ で有意)ことが目立つ。

表 20 定期補充療法の有無と関節障害の有無と QOL 得点(中央値) 対象：血友病 A、B のみ

	人数	VT	SF	RE	MH
定期+関節+	176	50	75	79.17	65
定期-関節+	69	50	75	83.33	70
定期+関節-	72	62.5	100	100	70
定期-関節-	41	68.75	100	91.67	75

関節障害があることが、身体的な QOL のみならず、心理的・社会的な活動性・活力を低下させる要因になっている。

問題点と提言

今回の調査では定期補充療法実施群の QOL が低いという結果となった。しかし、多くの先行研究において定期補充療法の関節への保護効果は示されており、その点は議論を待つまでもない。最近では SPINART Study の「CAJAS による関節機能の評価と健康関連 QOL(P-W=136)」において 3 年間の追跡調査の結果、定期補充実施群は非実施群よりも QOL が改善した(Hong W, 2014 WFH 報告)との報告もあり、定期補充療法の継続により QOL が向上する可能性もある。今回の調査では QOL の改善まで捉えることはできなかったが、定期補充療法の継続が重要であることは変わらない。

ただ、既に障害事象が生起していて、それを動機として定期補充療法を行っている成年患者が多いことが判明したが、とすれば、現在の関節障害のほとんどない若い世代は、はたして定期補充療法を実行し続けられるものであろうか。病気の自覚や知識だけでは定期補充療法への十分な動機となっていないという結果を考えると、別な視点からのアプローチが必要とされる。

今後は現行の凝固因子製剤での定期補充療法だけでなく、新しいタイプの治療薬を使つての定期補充療法も出てくる。それが定期補充療法の維持と普及にどれほど寄与するのか、本調査でも定期補充実施群の健康関連 QOL が、どのように変化していくのかを引き続き調査する必要がある。

最後に既に関節を悪くしている者に関しては、整形外科的な措置や定期的なリハビリテーションによる関節状態の保持あるいは改善が活力、社会生活機能、日常役割機能(精神)、心の健康につながるかをみていきたい。

IV. 6-15 歳を対象とした調査結果

1. わが国の小児血友病患者群（6-15歳）と健常男児群におけるQOL調査結果の比較検討

【背景】

昨年度、わが国の血友病患者（6-15 歳）を対象に行った QOL に関するアンケート調査の結果を報告し、さらに出血に関連した身体的状況や治療実態がどのように血友病患者の QOL に関連しているのかを分析し、その結果を報告した。

【目的】

わが国の血友病患者（6-15 歳）における QOL の実態を明らかにするため、血友病患者群と健常男児群の QOL 調査結果の比較検討を行い、客観的な評価を行う。

【方法】

(1) 調査

海外では小児血友病患者のQOLを評価するための質問表がいくつか試みられているが、日本語訳があるものではなく、また、国民の標準値も定まっていないため、今回私たちは成人用SF-36を参照し、日々の生活の満足度、身体状態に関連した家族関係、活動制限、主観的な身体および心理的健康の評価の4つのカテゴリから構成する「QOLに関するアンケートの調査項目（13項目）」の質問票を試験的に作成しこれを利用した。項目は血友病患者群と健常男児群に行ったアンケート内容はほぼ同様であるが、一部のみ健常男児群が回答しやすいように質問内容を変更した。

(2) 対象

アンケートに回答いただいた血液凝固異常症の小児患者は 178 名（血友病 A 141 名、血友病 B 30 名、血友病以外の先天性の凝固異常症 2 名、病名不明 5 名）で、データ欠損があるケースを排除した結果、全例男性の血友病患者（血友病 A 137 名、血友病 B 29 名）166 名が対象となったため、血友病患者としてまとめた。本研究は、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会の承認（臨床試験承認番号 2188 号）を得て実施した。

健常男児群としての比較対象は村上らが報告した「健常小学生における心理的および身体的 QOL 調査」¹⁾の論文から関東地方在住の小学 4-6 年生の男児 48 名（年齢 9-12 歳、平均 10.7±0.94 歳）を選択し、その群の QOL に関するアンケート調査の結果を引用した。なお、この健常男児に関する研究は、宮城教育大学倫理委員会の承認（受付番号 3）を得て実施されたものである。

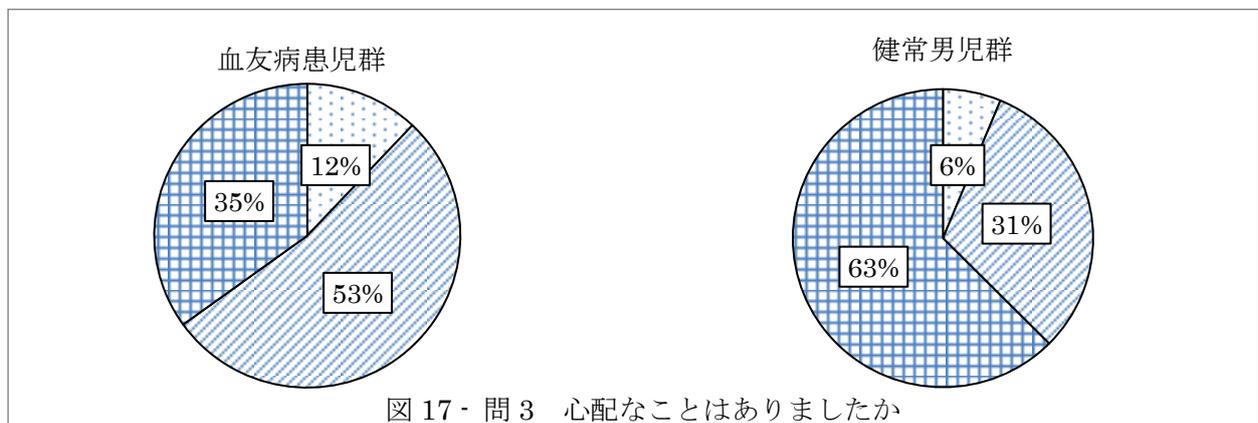
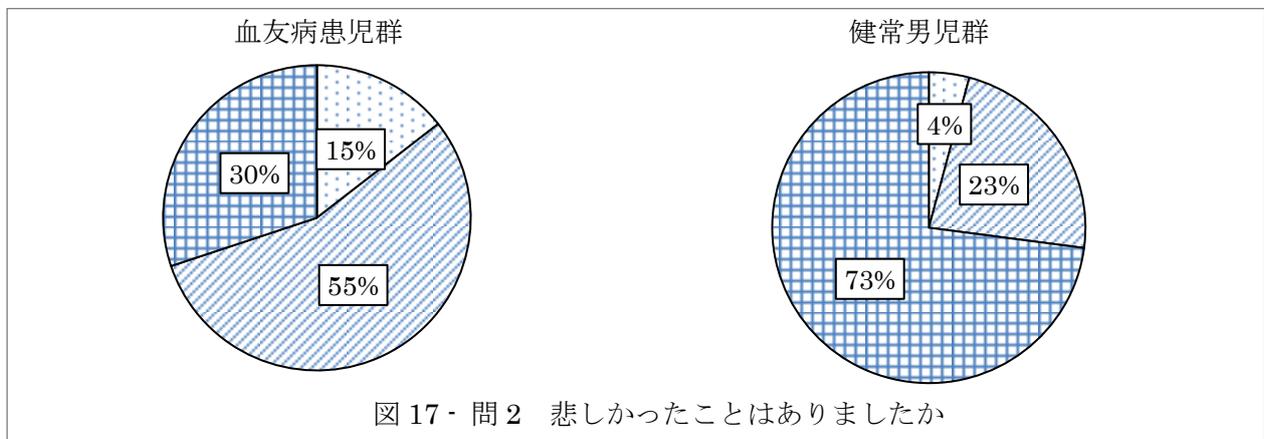
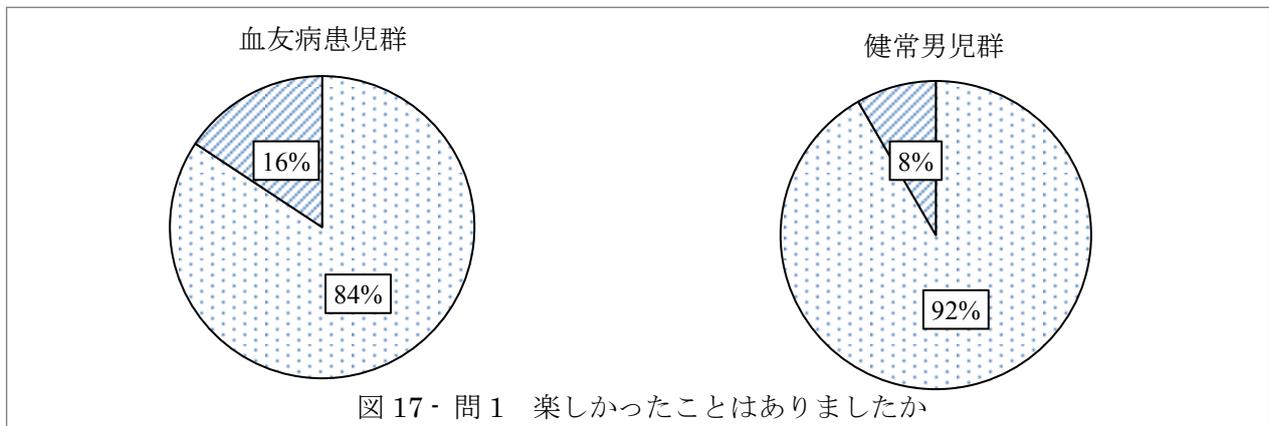
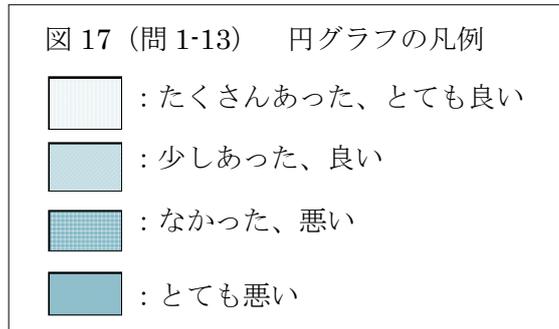
(3) 分析

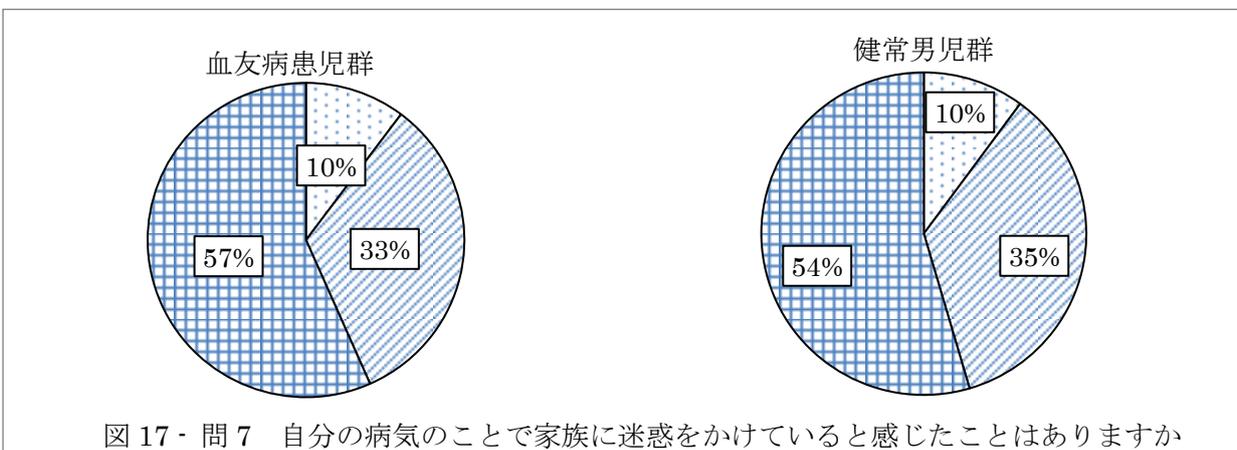
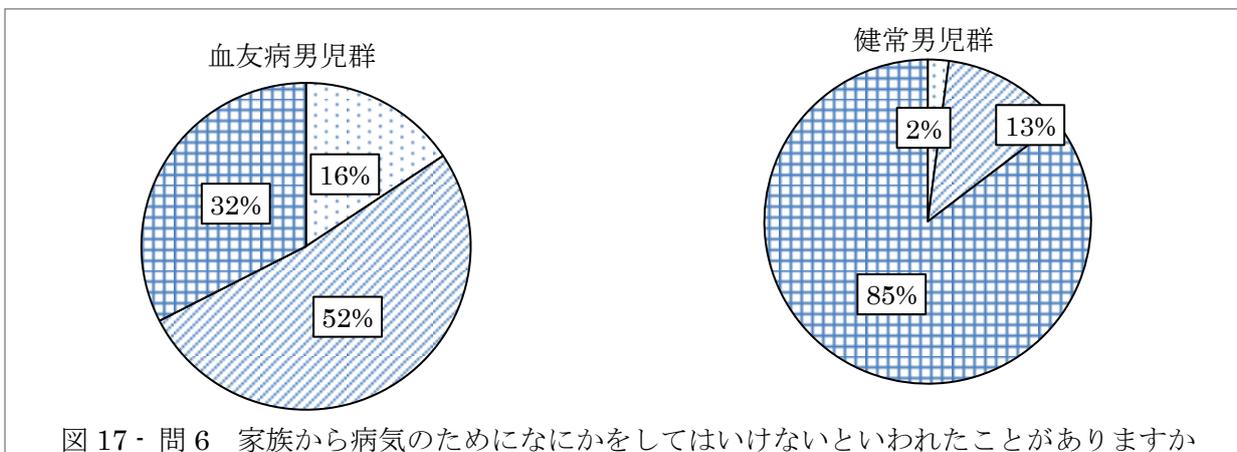
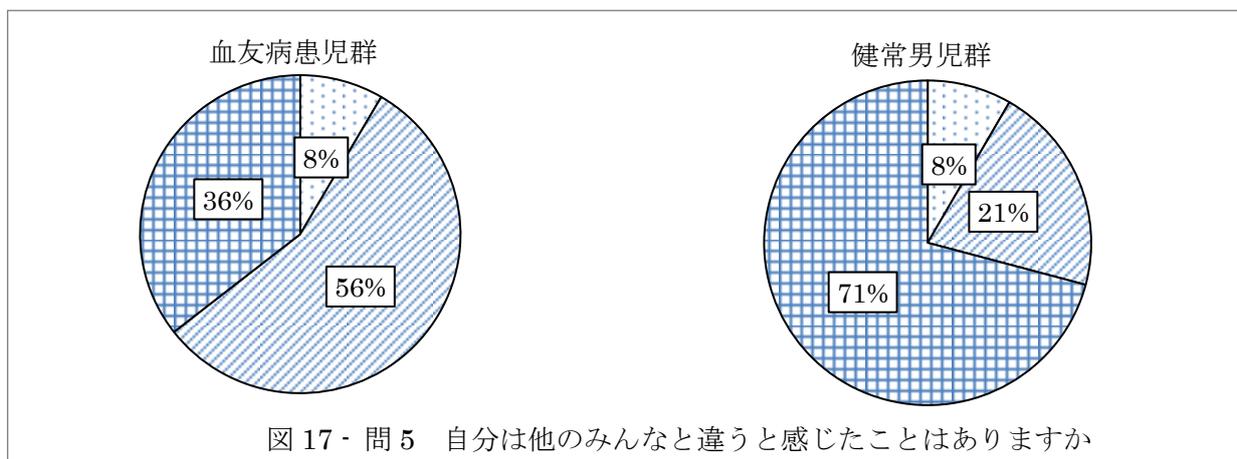
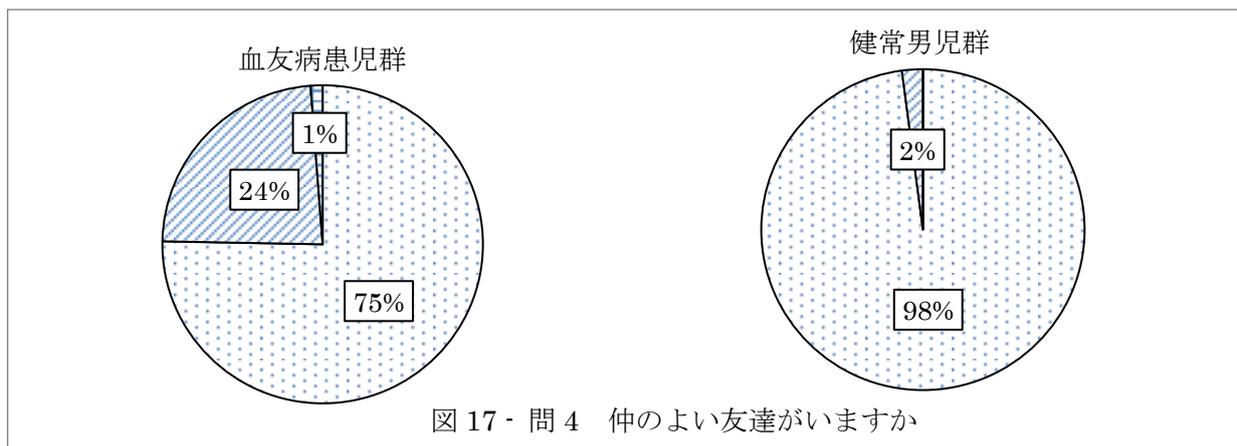
集計した QOL 調査項目について、Mann-Whitney 検定を用い、血友病患者群と健常男児群の 2 群間の差異を比較検討した。

【結果】

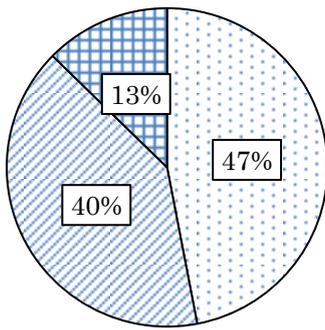
(1) 血友病患児群と健常男児群におけるQOL調査結果

図17に血友病患児群と健常男児群の各質問（問1-13）に対するアンケート結果を示した。





血友病患児群



健常男児群

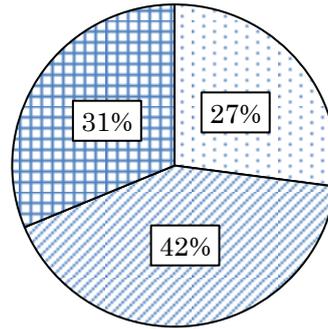
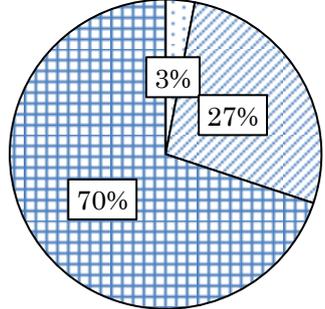


図 17 - 問 8 注射をして（治療をうけて）よかったと思ったことはありますか

血友病患児群



健常男児群

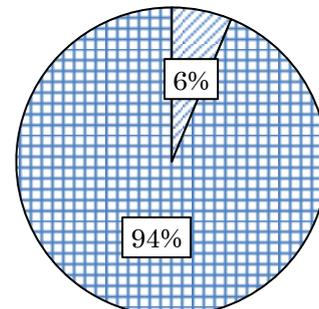
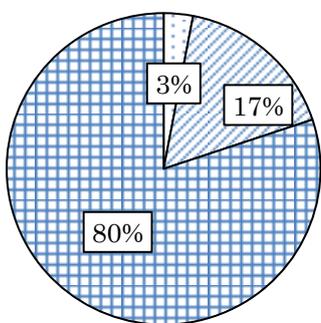


図 17 - 問 9 先生に他の皆と違うようにされたことはありましたか

血友病患児群



健常男児群

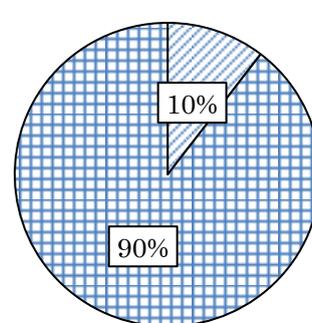
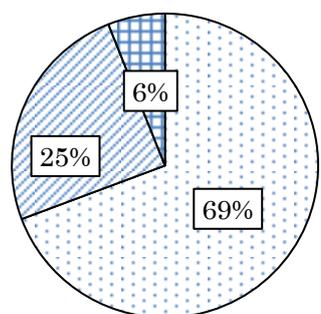


図 17 - 問 10 参加できなかった学校行事はありますか

血友病患児群



健常男児群

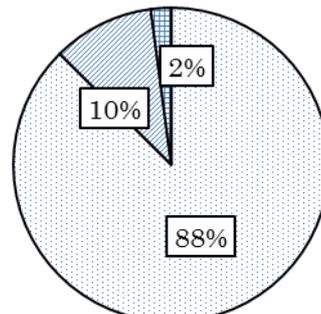


図 17 - 問 11 他のみんなと同じくらいスポーツをしましたか

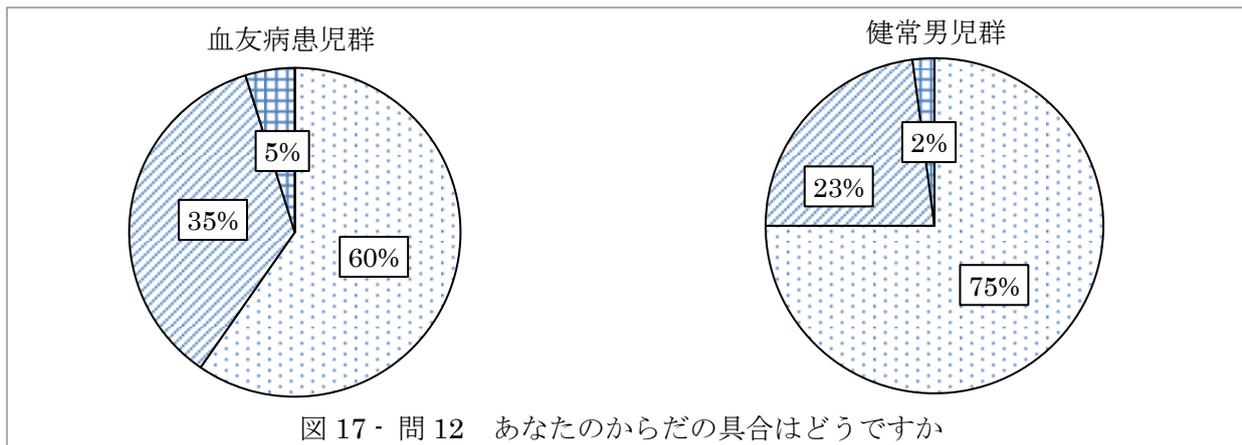


図 17 - 問 12 あなたのからだの具合はどうですか

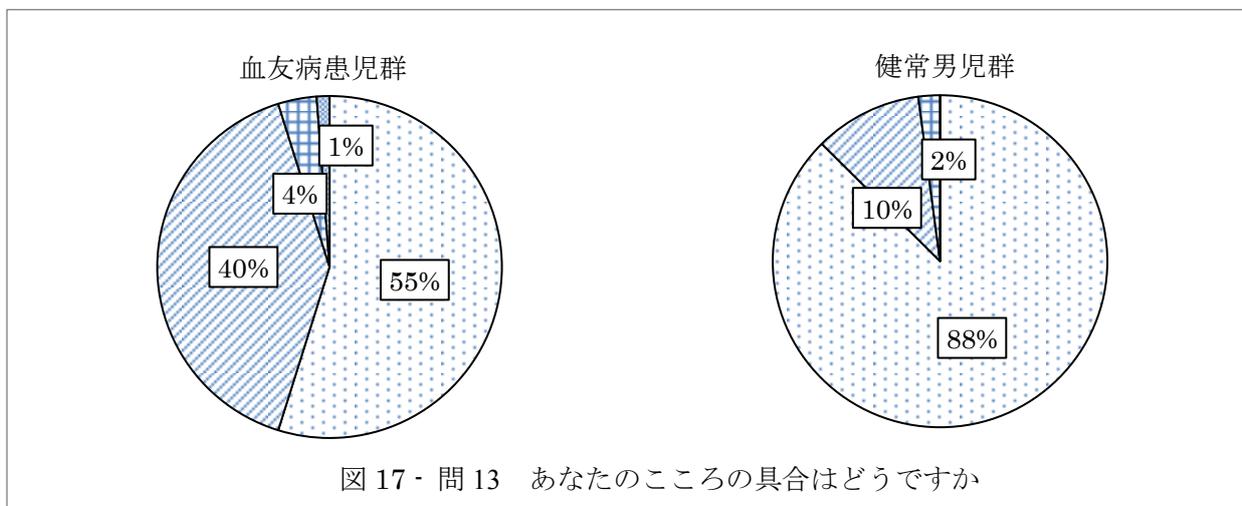


図 17 - 問 13 あなたのこころの具合はどうですか

(2) 血友病患児群と健常男児群の比較検討の結果

血友病患児群 166 名と健常男児群 48 名の比較検討(Mann-Whitney 検定)の結果を表 21 に示す。なお、問 8 の「注射をしてよかったと思ったこと (血友病患児群)」と「治療を受けてよかったと思ったこと (健常男児群)」の項目に関しては、質問内容が血友病患児と健常男児では異なる意味となることが推定されたため比較は困難と考え、検討項目から除外した。

2 群間の調査結果の比較検討を行ったところ、「問 2 悲しかったこと」「問 3 心配なこと」「問 4 仲の良い友達」「問 5 他の皆とは違う」「問 6 家族から病気のためにしてはいけないといわれたこと」「問 9 先生に他の皆と違うようにされた」「問 11 スポーツへの参加」「問 13 こころの具合」において、有意差が認められた ($P < 0.05$)。一方、「問 1 楽しかったこと」「問 7 病気のこと家族に迷惑をかけた」「問 10 学校行事への参加」「問 12 からだの具合」に関しては、2 群間に有意差が認められなかった。

表 21 血友病患児群と健常男児群における QOL の比較検討

	P 値 (Mann-Whitney 検定)
問 1 楽しかったこと	0.199
問 2 悲しかったこと	0.000
問 3 心配なこと	0.001
問 4 仲の良い友達	0.001
問 5 他の皆とは違う	0.000
問 6 家族から病気のためにしてはいけないといわれたこと	0.000
問 7 病気のことによって家族に迷惑をかけた	0.786
問 9 先生に他の皆と違うようにされた	0.001
問 10 学校行事への参加	0.120
問 11 スポーツへの参加	0.012
問 12 からだの具合	0.050
問 13 こころの具合	0.000

2. 血友病の重症度の影響

【目的】

血友病の重症度の影響を検討するため、血友病患児を重症・中等症群と軽症群に分け、健常男児群と比較した。

【方法】

(1) 対象

重症・中等症の血友病患児 148 名、軽症の血友病患児 18 名、健常男児 48 名を対象とした。

(2) 分析

Steel-Dwass 多重比較検定（ノンパラメトリック）を用い、3 群間の差異を比較検討し、血友病の重症度が QOL に及ぼす影響に関して分析した。なお、問 8 の「注射をしてよかったと思ったこと」は、質問内容が血友病患児と健常男児では異なる意味となることが推定されたために比較は困難と考え、検討項目から除外した。

【結果】

血友病患児重症・中等症患者群と軽症患者群とで分析結果に有意差が認められた項目を表 22 に示す。

3 群間の比較検討を行ったところ、「問 4 仲の良い友達」「問 5 他の皆とは違う」「問 9 先生に他の皆と違うようにされた」「問 11 スポーツ」は、重症・中等症患者群のみ健常男児群との間に有意差が認められた。また、「問 10 学校行事への参加」は、軽症患者群と重症・中等症患者群、および軽症患者群と健常男児群の間に有意差が認められ、軽症患者群の学校行事への参加が強く抑制されていることが明らかとなった。

表 22 血友病における重症・中等症患者群、軽症患者群、健常男児群の多重比較

	有意差を認めた項目	P
問 4 仲の良い友達が少ない	重・中等症>健常男児	<0.01
問 5 他の皆と違うと感じた	重・中等症>健常男児	<0.01
問 9 先生に他の皆と違うようにされた	重・中等症>健常男児	<0.01
問 10 参加できなかった学校行事が多かった	軽症>重・中等症	<0.05
	軽症>健常男児	<0.01
問 11 他の皆よりスポーツをしなかった	重・中等症>健常男児	<0.05

3. 定期補充療法の影響

【目的】

定期補充療法が血友病の QOL に及ぼす影響を検討するため、現在定期補充療法実施中の群、非実施群、健常男児群の 3 群間で QOL の調査結果の比較検討を行った。

【方法】

(1) 対象

定期補充療法を現在実施中の血友病患者 134 名、定期補充療法非実施の血友病患者 32 名、健常男児 48 名を対象とした。

(2) 分析

Steel-Dwass 多重比較検定（ノンパラメトリック）を用い、3 群間の差異を比較検討し、定期補充療法実施の有無が QOL に及ぼす影響に関して分析した。なお、問 8 の「注射をしてよかったと思ったこと」の項目は、質問内容が血友病患者と健常男児では異なる意味となることが推定されたために健常男児群との比較は困難と考え、定期補充療法実施中の群と非実施群の 2 群間での比較検討を行った。

【結果】

定期補充療法実施中の群と非実施群で有意差を認めた項目を表 23 に示す。「問 6 病気のためにしてはいけない」の結果より、定期補充療法の非実施群が実施中の群に比較して有意に家族からの制限を受けていることが明らかになった。また、「問 8 注射をして良かった」は、定期補充療法実施中の群が非実施群と比較して「注射をしてよかった」と回答した割合が有意に多い結果が得られた。「問 11 スポーツ」においては、非実施群と健常男児群との間にのみ有意差が認められ、定期補充療法実施中の群は健常男児群との間に有意差を認めなかった。「問 10 学校行事への参加」「問 12 からだの具合」においては、定期補充療法実施中の群と非実施群の間に、さらに非実施群と健常男児群との間に有意差が認められた。

表 23 定期補充療法実施中の群、非実施群、健常男児群の多重比較で有意差を認めた項目

	有意差を認めた項目	P
問 6 家族から病気のために何かをしてはいけないといわれたことがあった	定期補充療法非実施>実施中	<0.05
問 8 注射をしてよかった	定期補充療法実施中>非実施	<0.05
問 10 参加できなかった学校行事が多かった	定期補充療法非実施>実施中 定期補充療法非実施>健常男児	<0.01 <0.01
問 11 他の皆よりスポーツをしなかった	定期補充療法非実施>健常男児	<0.01
問 12 からだの具合がわるい	定期補充療法非実施>実施中 定期補充療法非実施>健常男児	<0.05 <0.01

4. 出血しやすい関節の有無の影響

【目的】

出血しやすい関節の有無が血友病患児の QOL に及ぼす影響を検討するため、出血しやすい関節がある患児群とない患児群、健常男児群の 3 群間で QOL 調査結果の比較検討を行った。

【方法】

(1) 対象

出血しやすい関節がある血友病患児 32 名、出血しやすい関節がない血友病患児 134 名、健常男児 48 名を対象とした。

(2) 分析

Steel-Dwass 多重比較検定（ノンパラメトリック）を用い、出血しやすい関節がある患児群とない患児群、健常男児群の 3 群間の差異を比較検討し、出血しやすい関節の有無が QOL に及ぼす影響に関して分析した。なお、問 8 の「注射をしてよかったと思ったこと」は、質問内容が血友病患児と健常男児では異なる意味となることから推定されたために比較は困難と考え、検討項目から除外した。

【結果】

出血しやすい関節の有無で有意差を認めた項目を表 24 に示す。「問 12 からだの具合」においては、出血しやすい関節がある群と、ない群および健常男児群との間に有意差が認められた。一方、出血しやすい関節がない群では健常男児群と比較して「問 12 からだの具合」に有意な差が認められなかった。

「問 10 学校行事への参加」では、出血しやすい関節がある群のみが健常男児群との間に有意差が認められた。

表 24 血友病患児群における出血しやすい関節の有無、健常男児群の多重比較で有意差を認めた項目

	有意差を認めた項目	P
問 10 参加できなかった学校行事が多かった	出血しやすい関節あり>健常男児	<0.05
問 12 からだの具合がわるい	出血しやすい関節あり>なし 出血しやすい関節あり>健常男児	<0.01 <0.01

5. 不自由に感じる関節の有無の影響

【目的】

不自由に感じる関節の有無が血友病患児の QOL に及ぼす影響を検討するため、不自由に感じる関節がある群とない群、健常男児群の 3 群間における QOL 調査結果の比較を行った。

【方法】

(1) 対象

不自由に感じる関節がある血友病患児 21 名、不自由に感じる関節がない血友病患児 142 名、健常男児 48 名を対象とした。なお、不自由に感じる関節の有無が分からない血友病患児は 3 名と少数であるため、以下の分析対象から除外し、不自由に感じる関節がある患児群、ない患児群、健常男児群の 3 群について検討した。

(2) 分析

Steel-Dwass 多重比較検定（ノンパラメトリック）を用い、不自由に感じる関節がある患児群とない患児群、健常男児群の 3 群間の差異を比較検討し、不自由に感じる関節の有無が QOL に及ぼす影響に関して分析した。なお、問 8 の「注射をしてよかったと思ったこと」は、質問内容が血友病患児と健常男児では異なる意味となることが推定されたために比較は困難と考え、検討項目から除外した。

【結果】

不自由に感じる関節の有無で有意差を認めた項目を表 25 に示す。「問 3 心配なことが多かった」、「問 6 病気のためにしてはいけない」、「問 10 学校行事への参加」、「問 12 からだの具合」は不自由に感じる関節がある群とない群との間に有意差が認められた。一方、「問 10 学校行事への参加」「問 11 スポーツ」「問 12 からだの具合」においては、不自由に感じる関節がある患児群のみが健常男児群との間に有意差が認められた。

表 25 不自由に感じる関節の有無、健常男児群の多重比較で有意差を認めた項目

	有意差を認めた項目	P
問 3 心配なことが多かった	不自由な関節あり > なし	<0.01
問 6 家族から病気のために何かをしてはいけないといわれたことがあった	不自由な関節あり > なし	<0.05
問 10 参加できなかった学校行事が多かった	不自由な関節あり > なし 不自由な関節あり > 健常男児	<0.01 <0.01
問 11 他の皆よりスポーツをしなかった	不自由な関節あり > 健常男児	<0.05
問 12 からだの具合がわるい	不自由な関節あり > なし 不自由な関節あり > 健常男児	<0.01 <0.01

6. インヒビターの影響

【目的】

インヒビターの有無、インヒビターの既往の有無が、血友病患児群の QOL に及ぼす影響を検討するため、現在インヒビターがある患児群、過去にあったが現在は無い患児群、インヒビターがない患児群、健常男児群との間で比較検討を行った。

【方法】

(1) 対象

現在インヒビターがある7名、インヒビターが過去にあったが現在はない24名、インヒビターなし130名、健常男児48名を対象とした。なお、インヒビターの有無が分からない血友病患児群は5名と少数であり、以下の分析対象から除外した。

(2) 分析

Steel-Dwass 多重比較検定（ノンパラメトリック）を用いて4群間の差異を比較検討し、インヒビターの有無がQOLに及ぼす影響に関して分析した。なお、問8の「注射をしてよかったと思ったこと」は、質問内容が血友病患児と健常男児では異なる意味となることが推定されたために比較は困難と考え、検討項目から除外した。

【結果】

「問2 悲しかったこと」「問3 心配なこと」「問4 仲の良い友達」「問5 他のみんなとは違う」「問13 こころの具合」の項目は、インヒビターなしおよび過去にあった患児群のみが健常男児群の間に有意差が認められた。また、「問10 学校行事への参加」はインヒビターのある患児群がインヒビターのない患児群あるいは健常男児群に比べて有意に学校行事に参加できていないことが示された。「問11 スポーツ」に関しては、インヒビターがあるおよび過去にあった患児群に健常男児群との間に有意差が認められた。

表26 インヒビターの有無や既往の有無、健常男児群の多重比較で有意差を認めた項目

	有意差を認めた項目	P
問2 悲しかったことが多かった	インヒビターなし>健常男児	<0.01
	過去にあった>健常男児	<0.01
問3 心配なことが多かった	インヒビターなし>健常男児	<0.05
	過去にあった>健常男児	<0.05
問4 仲の良い友達が少ない	インヒビターなし>健常男児	<0.01
	過去にあった>健常男児	<0.05
問5 他の皆と違うと感じた	インヒビターなし>健常男児	<0.01
	過去にあった>健常男児	<0.05
問10 参加できなかった学校行事が多かった	インヒビターあり>インヒビターなし	<0.05
	インヒビターあり>健常男児	<0.01
問11 他の皆よりスポーツをしなかった	インヒビターあり>健常男児	<0.05
	過去にあった>健常男児	<0.05
問13 こころの具合がわるい	インヒビターなし>健常男児	<0.01
	過去にあった>健常男児	<0.01

7. 頭蓋内出血の有無、頭蓋内出血の後遺症の有無の影響

【目的】

頭蓋内出血や後遺症の有無が、血友病患児のQOLに及ぼす影響を検討するため、頭蓋内出血の後遺

症がある患児群、頭蓋内出血の既往があるが後遺症のない患児群、頭蓋内出血の既往がない患児群、健常男児群の4群間でQOL調査結果の比較を行った。

【方法】

(1) 対象

頭蓋内出血の後遺症あり3名、頭蓋内出血の既往があるが後遺症なし22名、頭蓋内出血の既往なし141名、健常男児48名を対象とした。

(2) 分析

Steel-Dwass 多重比較検定（ノンパラメトリック）を用いて4群間の差異を比較検討し、頭蓋内出血や後遺症の有無がQOLに及ぼす影響に関して分析した。他の項目と同様に問8の「注射をしてよかったと思ったこと」は、質問内容が血友病患児と健常男児では異なる意味となることが推定されたために比較は困難と考え、検討項目から除外した。

【結果】

「問2 悲しかったこと」「問5 他のみんなとは違う」は後遺症なしの患児群および頭蓋内出血なしの患児群と健常男児群の間に有意差が認められた。「問3 心配なこと」は頭蓋内出血なしの患児群と健常男児群の間に有意差が認められた。「問10 学校行事への参加」「問12 からだの具合」は後遺症ありの患児群と健常男児群の間に有意差が認められた。「問11 スポーツ」に関しては、後遺症ありの患児群と頭蓋内出血なしおよび健常男児群との間に有意差が認められた。「問9 先生にほかのみんなと違うようにされた」は後遺症ありの患児群と後遺症なしおよび頭蓋内出血なしの患児群との間に有意差が認められた。

表27 頭蓋内出血や、後遺症の有無、健常男児群の多重比較で有意差を認めた項目

	有意差を認めた項目	P
問2 悲しかったことが多かった	後遺症なし>健常男児	<0.01
	頭蓋内出血なし>健常男児	<0.01
問3 心配なことが多かった	頭蓋内出血なし>健常男児	<0.01
問5 他の皆と違うと感じた	後遺症なし>健常男児	<0.01
	頭蓋内出血なし>健常男児	<0.01
問9 先生に他の皆と違うようにされた	後遺症あり>後遺症なし	<0.05
	後遺症あり>頭蓋内出血なし	<0.01
問10 参加できなかった学校行事が多かった	後遺症あり>健常男児	<0.05
問11 他の皆よりスポーツをしなかった	後遺症あり>頭蓋内出血なし	<0.05
	後遺症あり>健常男児	<0.01
問12 からだの具合がわるい	後遺症あり>健常男児	<0.01

1. から7. までの結果についての考察

昨年度の検討では、血友病患児は家族からの制限を受けつつも、学校行事やスポーツに積極的に参加し、友人も多く作り、楽しく前向きに生活しているように思われた。しかし、今回健常男児群と比較したところ、本研究において調査した12の質問項目のうち8項目において血友病患児群と健常男児群との

間に有意差が認められた。これは血友病患児の QOL が健常男児に比較して全体的に低いことを示しており、その背景には血友病およびその治療管理による生活・活動上の制約があると想定される。「問 1 楽しかったこと」「問 7 家族に迷惑をかけた」「問 10 学校行事への参加」の 3 項目以外は、何れも出血傾向と関連する内容と想定される。出血傾向があり、場合によってはさらに運動障害があり日常の治療管理による負担感があるために、生活満足度が低下し、その反映として「からだの具合」のみならず、「こころの具合」にも影響を及ぼし、全般的健康感の低下をもたらしているものと考えられた。

一方、「問 1 楽しかったこと」「問 7 病気のことで家族に迷惑をかけた」「問 10 学校行事」「問 12 からだの具合」に関しては、2 群間に有意差が認められなかった。「問 1 楽しかったこと」が健常男児群と有意差がなかったことより、悲しいことや心配なことは多いなかでも、楽しいこともたくさん経験していることが確認できた。「問 7 家族への迷惑」については、血友病患児群と健常男児群がそれぞれ想定する内容が異なる可能性があったと考えられ、病気との関連の有無を今回の 2 群の分析からは把握することは困難であった。また、「問 11 スポーツへの参加」は健常男児群よりも少ない結果であったが、「問 10 学校行事への参加」では有意差を認めなかったことより、出血を心配するための運動制限は受けているものの、学校行事に関しては健常男児群と同じように参加できている状況であると示唆される。これは定期補充療法の普及により出血予防ができるようになった安心感や、教育機関での配慮およびそれに向けた家族の対応が充実した結果であろう。また、「問 12 からだの具合」も 2 群間に有意差が認められず、これもやはり定期補充療法による出血予防効果の影響が強いと考えられる。

重症度の影響について検討したところ、血友病患児群全体と健常男児群における QOL の比較において有意差を確認できた 8 項目すべてにおいて、重症・中等症患児群と健常男児群の間に有意な差を見出しており、血友病患児群全体の QOL は重症・中等症患児群の QOL を大きく反映していることが示唆された。特に、「問 4 仲の良い友達」「問 5 他のみんなとは違う」「問 9 先生にほかのみんなと違うようにされた」「問 11 スポーツ」は、軽症患児群では健常男児群と差がないのに対し、重症・中等症患児群は健常男児群に比較して QOL が低下しており、これらは血友病の重症度によって影響を受けやすいことが分かった。一方、軽症患児群は「問 2 悲しかったこと」「問 3 心配なこと」「問 6 病気のためにしてはいけない」「問 10 学校行事への参加」「問 13 こころの具合」の 5 項目において健常男児群との間に有意な差を見出しており、これらの項目は軽症の患児であっても QOL が低下する要因であることが明らかになった。特に、「問 10 参加できなかった学校行事」は重症・中等症よりも軽症に有意に多い結果が得られた。患者、家族、さらに学校関係者の疾患に対する理解が不十分であり、その結果、家族や学校側が過剰な対応をしている結果と推察され、軽症患者に対する患者・家族への教育、学校側への周知の重要性が示唆された。

次に定期補充療法の効果について検討したところ、定期補充療法の実施との関連が推定されるのは「問 6 病気のためにしてはいけない」「問 8 注射をして良かった」「問 10 学校行事への参加」「問 11 スポーツ」「問 12 からだの具合」である。特に、「問 6 病気のためにしてはいけない」「問 10 学校行事への参加」「問 12 からだの具合」に関しては、定期補充療法非実施群に比較して、定期補充療法実施中の患児群では有意な QOL 向上の効果が認められた。これは、定期補充療法が家族からの行動制限を緩和し、学校生活における活動性を高め、身体的健康感の向上に寄与することを示すものであり、血友病患児が活動制限や身体的健康感の向上に、定期補充療法の有用性を強く認識していることを示している。また、「問 8 注射をして良かった」は定期補充療法非実施群に比べて、定期補充療法実施中の患児群が有意に良かった

とっており、定期補充療法を行っている群では注射の有用性を有意に認識していることが示唆された。血友病患者のQOLの向上に、定期補充療法の実施が非常に大きな意味をもつことが明らかとなった。

出血しやすい関節の有無の影響について検討したところ、出血しやすい関節があることとの関連が推定されるのは「問 10 学校行事への参加」「問 12 からだの具合」のみであった。これは、血友病患者においては、出血しやすい関節があると、学校における活動制限や身体的健康感に影響を及ぼすことを示唆する。すなわち出血しやすい関節の有無は、定期補充療法とは逆の影響を示すものである。

不自由に感じる関節の有無が血友病患者の QOL に及ぼす影響について検討したところ、「問 3 心配なこと」「問 6 病気のためにしてはいけない」「問 10 学校行事への参加」「問 12 からだの具合」において不自由に感じる関節がある群はない群に比較して QOL が低いことが明らかになった。また、「問 11 スポーツ」に関しても不自由な関節がない群では健常男児と QOL の差を認めなかったが、不自由な関節がある群は健常男児群に比較して QOL の有意な低下を認めていることより、不自由な関節の有無はスポーツへの参加に関しても関連すると考えられた。これは、血友病患者においては、不自由に感じる関節があることが心配につながり、学校やスポーツ参加などで十分な活動ができないことや、身体的健康感に影響を及ぼすことを示唆する。不自由に感じる関節の有無は出血しやすい関節の有無と QOL に与える影響が似た結果であったが、「問 3 心配なこと」や「問 6 病気のためにしてはいけない」、「問 11 スポーツ」は関節の不自由感がより強く影響することが示唆された。

インヒビターの有無について検討したところ、インヒビターがあることとの関連が推定されるのは「問 10 学校行事への参加」「問 11 スポーツ」である。これは、インヒビターがあると学校やスポーツ参加などで十分な活動ができないことを示唆する。一方で、「問 2 悲しかったこと」「問 3 心配なこと」「問 4 仲の良い友達」「問 5 他のみんなとは違う」「問 13 こころの具合」はインヒビターなしあるいは過去にあった患児群が、インヒビターがある患児群よりも QOL が低い結果であったが、これらの項目はすべて精神的な要素が強い項目であると考えられた。インヒビターがある患児群では学校やスポーツ参加などの行動制限は受けるものの、精神的な要素では明るく前向きに生活しているとも考えられる結果であった。

頭蓋内出血の有無について検討したところ、頭蓋内出血の既往があっても後遺症がなければ QOL の低下には直接関連しないことが示唆された。頭蓋内出血の後遺症が QOL を低下させていると考えられる項目は「問 9 先生にほかのみんなと違うようにされた」「問 10 学校行事への参加」「問 11 スポーツ」「問 12 からだの具合」であった。その中でも、「問 9 先生にほかのみんなと違うようにされた」は後遺症があることによって、後遺症がない群や健常男児群に比較して明らかに QOL が低下していることが分かった。同様に「問 11 スポーツ」も後遺症があることによって、後遺症がない群や健常男児群に比較して明らかに QOL が低下していることが分かった。ただし、今回の調査で後遺症ありと回答した血友病患者は 3 名に過ぎないことを斟酌する必要がある。

アンケートにおける質問項目は 3 つのカテゴリーに分類できると考えられた。第 1 は血液凝固異常症が影響を及ぼす項目群、第 2 は血液凝固異常症が特に影響を及ぼさない項目群、第 3 は血友病患者の病

状や生活行動が影響を及ぼすと考えられる項目群である。第1の категорияには、「問2 悲しかったこと」「問3 心配なこと」「問4 仲の良い友達」「問5 他のみんなとは違う」「問6 病気のためにしてはいけない」「問9 先生にほかのみんなと違うようにされた」「問13 ころの具合」の項目が含まれる。第2の categoriaは、「問1 楽しかったこと」「問7 家族に迷惑をかけた」の項目からなる。第3の categoriaは、「問8 注射をして良かった」「問10 学校行事への参加」「問11 スポーツ」「問12 からだの具合」の項目である。病状や生活行動に対応しては「問8 注射をすること」、すなわち、定期補充療法のいかんにかかわらず「凝固因子製剤の投与による出血抑制の可否」が、「問10 学校行事」や「問11 スポーツへの参加」に影響を及ぼし、結果的に「問12 身体的健康感」に作用すると考えられた。

結語

健常男児と比較すると小児血友病患者のQOLはいまだ全体的に低いことが明らかになった。特に、重症・中等症の血友病であること、出血しやすい関節や不自由に感じる関節、インヒビター、後遺症を有する頭蓋内出血は小児血友病患者のQOLを大きく低下させる要因であることが示唆された。定期補充療法は小児血友病患者におけるQOLを改善するための有用な治療法であり、定期補充療法を確実に行うことにより、ターゲットジョイントや頭蓋内出血が生じないよう心がけることがQOLの維持と向上につながると思われる。軽症患者では「学校行事への参加」などで過剰に制限されている可能性があり、軽症患者に対する患者・家族への教育、学校側への周知の重要性が示唆された。

参考文献

- 1) 村上由則, 小畑文也, 八島猛: 健常小学生における心理的および身体的QOL調査. 宮城教育大学特別支援教育総合研究センター 9: 37-45, 2014