

国立研究開発法人日本医療研究開発機構

感染症実用化研究事業 エイズ対策実用化研究事業

「血友病とその治療に伴う種々の合併症克服に関する研究」分担研究

「血液凝固異常症のQOLに関する研究」

平成29年度調査報告書

国立研究開発法人日本医療研究開発機構

感染症実用化研究事業 エイズ対策実用化研究事業

「血友病とその治療に伴う種々の合併症克服に関する研究」 分担研究

「血液凝固異常症の QOL に関する研究」

平成 29 年度調査報告書

編著：竹谷英之、血液凝固異常症 QOL 調査委員会

目次

I.	平成 29 年度調査結果の総括および提言	・・・・・・・・ 01	竹谷 英之
II.	調査結果		
A)	患者さんの背景や身体・社会状況について	・・・・・・・・ 05	竹谷英之
B)	新薬について：新薬の情報や使用状況について	・・・・・・・・ 07	小島賢一・宮崎菜穂子
C)	医療制度について	・・・・・・・・ 19	伊賀陽子・和田育子
D)	定期補充療法について	・・・・・・・・ 23	長江千愛・松本剛史
E)	身体機能について	・・・・・・・・ 33	牧野健一郎・後藤美和

平成 29 年度調査結果の総括および提言

今回の QOL 調査に回答頂いた方は、平成 28 年度血液凝固異常症全国調査の結果と比較すると、回答者の地域性におおきな差はないものの、やや重症血友病患者さんからの回答が多く、20 歳から 50 歳までの患者さんからの回答が少ない傾向が見られました。このような患者さんからの調査結果をもとに、トピックスとした「新薬について」、「医療制度について」、「定期補充療法について」そして「身体機能について」以上それぞれ 4 つの観点からと、総合的な観点から以下のように提言させていただきます。

○新薬について

半減期延長製剤が登場してすぐのアンケート調査であったために、製剤の使用感や効果について従来製剤との十分な比較は行えませんでした。しかしこの時期に半減期延長製剤に対する意識調査が行えたことは重要であると感じています。まず半減期延長製剤する反応は、投与回数の減少をその利点とする肯定的な意見が半数を超えていました。その一方で、新薬の安全性に対する不安も見られました。その結果を如実に表しているのが、0～5 歳の静脈注射の特に困難な患児をもつ保護者、そして自己注射を行っているであろう 11 歳以上の患者さんでは肯定的な意見が消極的な意見を上回っていました。しかし 6～10 歳の比較的静脈注射が行いやすい患児を持つ保護者においては、逆に消極的な意見が積極的な意見を上回っていました。このように、ただ注射回数が減るだけという情報では、患者さんそしてその家族は安心性に不安を抱えていることを示しています。同様の結果が、血液製剤全体に対する満足度に関係する要素として、安心・安全・確実が上位になっており、やはり安心して使用できる効果の高い血液製剤が求められていることが、改めて浮き彫りになりました。

本アンケート調査は患者会や医療施設を介して行われました。したがって比較的情報を得やすい方が回答者であることが推測されますが、それでも新薬に対する情報提供を受けていたのは 6 割程度でした。今後も半減期延長製剤だけでなくその他の新薬も続々と上市されて、血液製剤の種類が増えその情報も増加してくるため、特徴を強調した薬剤説明になりがちになることが予想されます。しかし患者が最も重要に感じている安全性や効果に対する基本的な情報提供を医療者が行っていくことが、より重要になると言える結果でした。

○医療制度について

今回初めてこのテーマでアンケート調査を行いました。その結果、回答して頂いた患者さんの 4 割は何らかの障害者手帳を有し、20 歳以上の 4 割の方が障害年金を受給していることがわかりました。身体障害者手帳の取得状況と、障害年金受給や就労状況について解析した結果からは、障害の程度が 5・6 級と軽ければ、就労率は高く年金受給率は低くなっていました。この結果は障害の発生やその進行を防ぐことができれば、凝固異常症患者であって

も、就労し障害年金に頼らない生活ができることを示しています。その一方で、血友病治療の変遷やその時々患者さんの心理面まで考慮することが求められる「HIV 感染者において身体障害者級数が高い」、「定期補充療法を行っている重症の高齢者において医療制度の利用率が高い」などと言った結果を、今回の調査項目だけでは十分解析することはできませんでした。医療制度の在り方に対する提言を行うためには、もう少し踏み込んだ調査する機会が必要かもしれません。

一方生命保険などへの加入については、保険の多様化が進み血友病を告知して加入している方も 1 割以上でした。しかし大多数が加入を断念しており、条件によっては先天性の疾患を持った方でも加入できる生命保険があることという情報提供が必要と思われました。

○定期補充療法について

継続してこのテーマを調査していますが、定期補充療法が定着していることを再確認できました。そして今回は定期補充療法の遵守率に関して深く解析しました。遵守率は、特に重症血友病患者さんの関節内出血を減少させるために、年齢要素を加味しても重要な要素であることがわかりました。遵守率の患者年齢による変移は、小児では高く、16 歳以降の青年期で一旦低下し 40 歳以降で再度上昇する傾向が見られました。そのため一旦低下する時期に遵守率を維持することが重要です。遵守率低下に関して、どの年代においても独居がその要因であることがわかりました。特に遵守率が低下する青年期では、進学や就職のための一人暮らしが関係すると考えられました。そして今回の調査結果を血友病 B 患者さんだけに対象を絞って解析したところ、半減期延長製剤の使用している患者さんの方が、従来製剤を使用している患者さんよりも遵守率が有意に高い結果を得ました。今後の半減期延長製剤による遵守率改善を期待させる結果と考えています。

また定期補充療法と運動についても掘り下げて検討しました。運動と定期補充療法との関係が見られたのは、60 歳以上の患者さんのみでした。これは他の年齢層の患者さんにおいて定期補充療法は基本的な治療方法であり、運動のために行っているものではないためと考えられました。そこで 20 歳未満で定期補充療法を行っている患者さんで運動強度と関節内出血との関係について解析しました。その結果定期補充療法を行っていれば、出血リスクの少ない血友病患者さんに推奨されているスポーツを行っている患者さんでは、リスクの高いスポーツを行っている患者さんよりも、関節内出血は少ないということが確認されました。したがって出血リスクの高いスポーツを行っている患者さんでは、出血状況と定期補充療法の内容を定期的に確認することが必要と考えられました。さらに体育の授業参加については、すべての体育に参加している患児は、平成 19 年の QOL 調査では 45%でしたが、今回の調査では 80%と増加しており、血友病患児の活動性の向上が確認できました。

このように定期補充療法は広く浸透してきていますが、遵守率を維持し生活に合わせた輸注量や頻度を定期的に見直していくことが、出血予防と関節保護のために極めて重要であることが示唆されました。

○身体機能について

このテーマも継続して調査しており、今回は運動強度を、国際標準化身体活動質問票を用いて、一週間当たりの身体活動量を推計し、18 歳以上の患者さんの身体機能について解析しました。厚生労働省の推奨する成人運動量に達していたのは、29 歳以下の患者さんでした。したがって 30 歳以上の患者さんの多くは、定期的に運動していたとしても活動量としては少ないことがわかりました。身体活動量と年齢、定期補充療法そして日常生活との関係では、年齢が若い、定期補充療法開始が早い、日常生活に支障が少ない患者さんで、身体活動量が高いという結果になりました。また定期補充療法を行っている患者さんで、定期補充療法の開始目的や開始後の利点として活動範囲が広がったと回答した患者さんは、運動を意識していない患者さんと比べて、その身体活動量は有意に高いこともわかりました。18 歳未満の患児については、運動強度と活動時間を基に身体活動量を解析したところ、13 歳以上で WHO が国際勧告している身体活動量を上回っており、定期的な運動が学生では行われていることがわかりました。

スポーツ種目については、20～59 歳の患者さんではその種目で関節内出血回数に関係はないものの、出血リスクのあるスポーツを行っている 20 歳以下の患者さんと、スポーツを行っていない 60 歳以上の患者さんでは、推奨されるスポーツを行っている患者さんより関節内出血が多いという結果でした。この結果から 20 歳以下の患者さんでは、スポーツ種目の見直しや定期補充療法強化などの対策が必要と考えられました。しかし 60 歳以上の方については、関節内出血が多いためスポーツができないという状況も考えられ、一概に推奨スポーツを指導することは危険です。スポーツができる身体機能を維持できている 60 歳以上の患者さんが増える治療を心掛けていく必要があると考えます。

○総括

今回の QOL 調査では、新しいトピックスとして、新薬と医療制度について調査を行いました。上市されて直ぐの新しい血友病治療薬に対する患者さんの意識を調査結果からは、新薬に対する期待は大きいものの、その効果や安全性について不安が残っており、今後の情報を待っている状況が伺えました。また医療費助成制度に関して、これを利用している方は 98%でしたが、その内容について理解が不十分なまま利用している方も少なくないことが明らかになりました。生命保険に関する知識も不足していることがわかりました。また定期補充療法と身体機能について継続した調査を行い、今回は特に定期補充療法の遵守率と身体活動量について深く解析しました。その結果、遵守率を低下させる要因として独居が挙げられ、半減期延長製剤で遵守率を改善させる可能性があることがわかりました。患者さんの身体活動量は 30 歳以降で推奨活動量を下回っており、青年期の活動量を維持できる関節機能を保持できるようにしていく必要があると考えられました。さらに出血のリスクの高い運動を行っている患者さんでは、出血回数を定期的に確認して、定期補充療法のやり方や運

動種目を定期的に見直していく必要があると考えられました。

製剤の特徴だけではなく安全性や効果など薬剤としての基本的な知識が重要であること、医療制度や保険についての知識が不足していること、出血予防には定期補充療法の遵守率が重要であること、そして適切な定期補充療法が患者さんの活動的な生活の支援に繋がっていくことなどの今回の調査から、より専門の施設での診察を促す、あるいは専門施設に患者さん自ら受診することができる病病連携などの地域や全国規模の診療体制の構築が必要であると提言させていただきます。

今回の 800 人弱の QOL 調査では、国内全体で 7000 人以上の凝固異常症の患者さんの声を十分に調査できているとは言えないかもしれませんが、10 ページにもわたるアンケートに回答頂いた結果を解析し、この最終報告書とさせて頂きました。

最後になりましたが、今回の QOL 調査にご協力頂いた患者さん、患者会の方、そして医療関係者の方に、改めて感謝申し上げますとともに、今後も皆様のご協力を得て、凝固異常症の患者さんに有用な情報を届けられる QOL 調査を継続していきたいと考えております。

II 調査結果

A 患者さんの背景や身体・社会状況について

今回 QOL 調査に回答頂いた血友病患者さん（調査群）の背景と、国内の血友病患者さん全体（母集団）の背景とを比較するために、平成 28 年血液凝固異常症全国調査（http://api-net.jfap.or.jp/library/alliedEnt/02/images/h28_research/h28_research.pdf）の情報（表 1～12、14）を基に、地域性、重症度そして年齢における分布について調査しました。

地域性については、血友病 A では関東、中部地方からの回答が多く、近畿、九州地方から回答が少なく、血友病 B では中部からの回答が多く、関東、九州地方からの回答が少ない傾向がみられるものの、概ね調査群も母集団と同様の分布をしていた。また血友病 A と B の比率（5：1）は調査群でも同様でした。（図 A-1-1,2）重症度においては、血友病 A も B も重症患者からの回答が多く、軽症患者からの回答が少ない傾向でした（図 A-2-1,2）。年齢分布としては、血友病 A では 20 歳代、30 歳代からの回答が少なく、他のいずれの年齢層でも回答率が多い傾向でした。血友病 B では、20 歳代、30 歳代、40 歳代からの回答が少なく、20 歳以下の回答数が多い傾向が見られました（図 A-3-1,2）。

以上のような結果から、母集団と比べて今回回答頂いた患者さんは、大きな地域性はないものの、やや重症の患者さんからの回答が多く、20 歳～50 歳までの患者さんからの回答が少ない傾向でした。このような傾向をもった調査群からの回答であることを念頭において、今回の QOL 調査の解析を行いました。

A-1 QOL 調査内血友病患者の国内分布（平成 28 年度全国調査結果との比較）

図 A-1-1 血友病 A

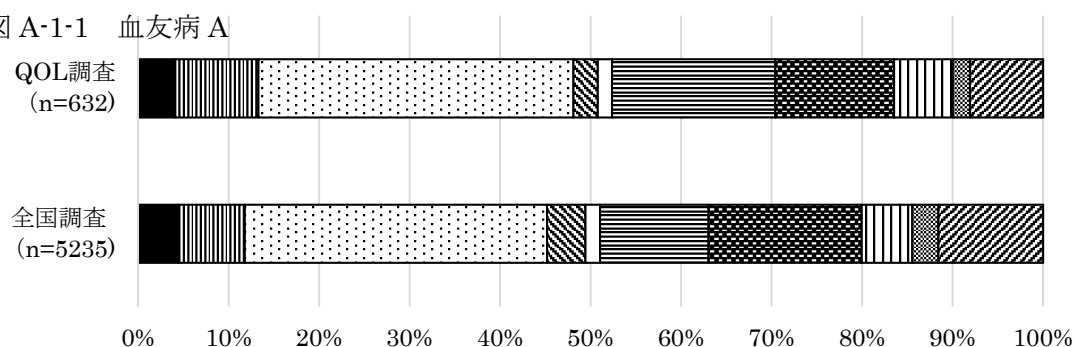
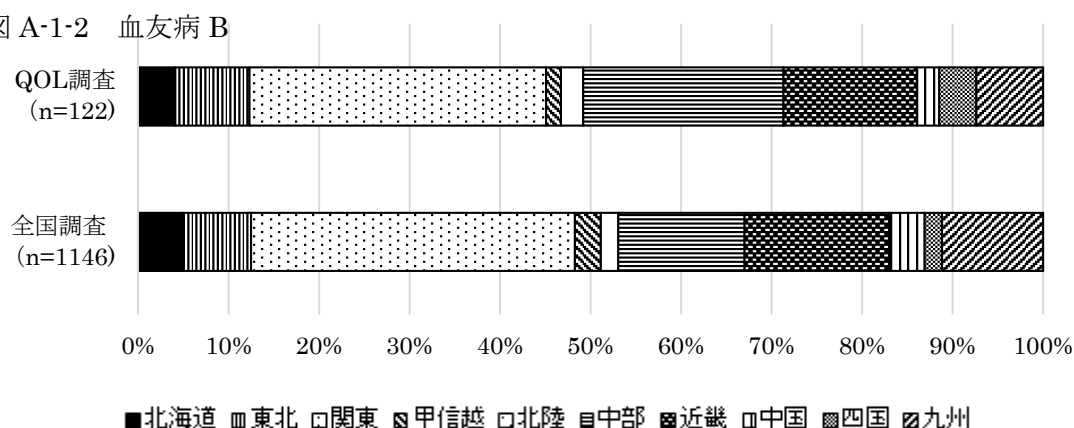


図 A-1-2 血友病 B



■北海道 ■東北 □関東 ■甲信越 □北陸 ■中部 ■近畿 □中国 ■四国 ■九州

A-2 QOL 調査内血友病患者の重症度（平成 28 年度全国調査結果との比較）

図 A-2-1 血友病 A

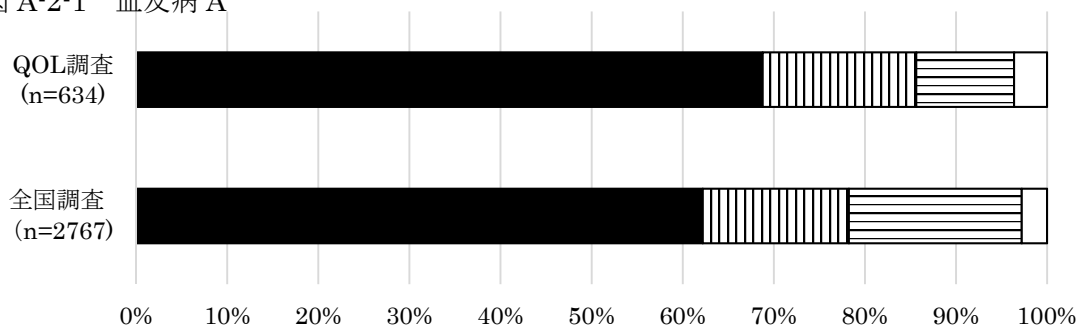
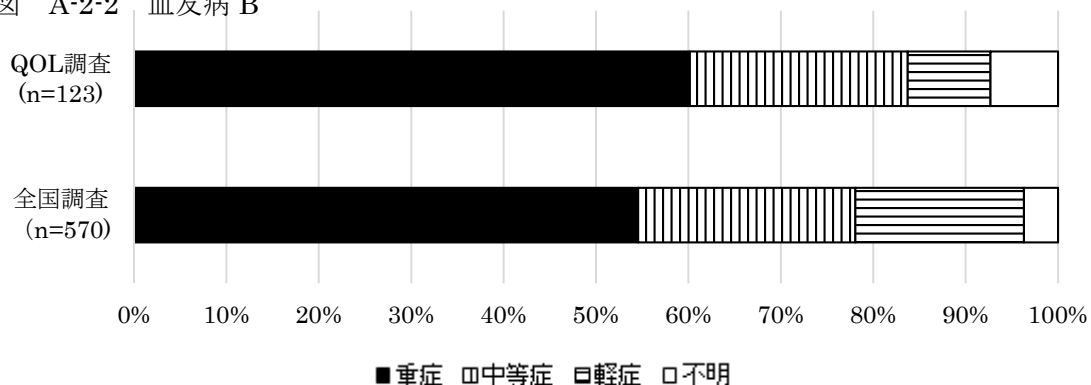
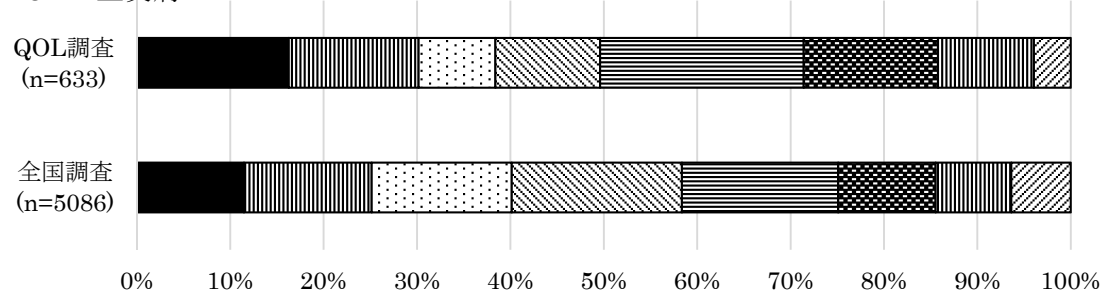


図 A-2-2 血友病 B

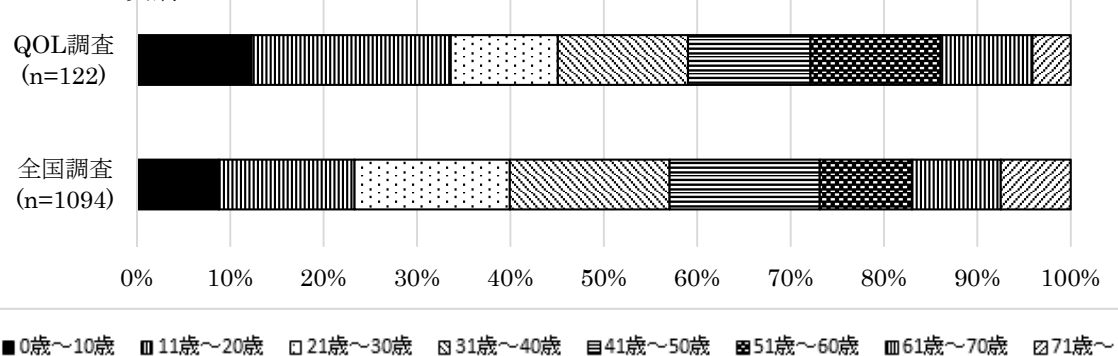


A-3 QOL 調査内血友病患者の重症度（平成 28 年度全国調査結果との比較）

A-3-1 血友病 A



A-3-2 血友病 B



B 新薬について：新薬の情報や使用状況について

B-1 輸注回数に影響する要因分析

前回の報告書において、血友病 AB や補充方法の相違によって、輸注回数が異なることを概観しましたが、今回はそれらを詳細に検討します。はじめに輸注回数に影響する要因をみるために重回帰分析を行いました。対象とした独立変数は以下の通りです。

表 B-1-1 重回帰分析に選択した要因

要因名	内容
補正輸注回数	従属変数 1 週間当たりの輸注回数(月は 4 週 年は 52 週で換算しました) 非定期補充者の 1 年間出血なしは 0 としますが、定期補充実施者の空白は 欠損データとして扱いました
年齢	記載された数字を記載 空白は欠損データとして削除した
身長	記載された数字を記載 空白は欠損データとして削除した
病名	血友病 A を 1、B を 2 とする 他病名を削除した
重症度	1 重症 2 中等症+軽症 不明を削除した
インヒビター	1 あり 2 なし(今はなし+なし) 不明を削除した
EHP 使用	1 使用 2 未使用 空白は製剤名確認の上、不明を削除した
定期補充	1 している 2 していない (かつてした+していない) 不明を削除した
近一年の出血 度数	1. 5 回未満 2. 5-9 回 3. 10-19 回 4. 20-49 回 5. 50 回以上 不明を削除 した
頭蓋内出血と 後遺症の有無	1 なし 1 あり(後遺症の有無は問わない) 不明を削除した

表 B-1-2 重回帰分析の結果 (R rev. 3. 4. 0 を使用して重回帰分析を実施)

結果をみると、輸注回数が

決定係数= 0. 402 N= 381

増加する要因は、

・「非定期補充療法」より
「定期補充実施者」
($P < 0. 001$)

・血友病 B より血友病 A
($P < 0. 001$)

・EHL より従来製剤使用者
($P = 0. 001$)

・最近一年の出血回数の多
い者($P = 0. 018$)

・年齢が若い者($P = 0. 02$)となりました。

	回帰係数	P 値	95%下限	95%上限
(Intercept)	3. 84	0. 001	3. 06	4. 61
定期補充	-1. 46	$< 0. 001$	-1. 70	-1. 21
病名	-0. 72	$< 0. 001$	-0. 99	-0. 45
EHL	0. 48	0. 001	0. 19	0. 77
出血回数	0. 08	0. 018	0. 01	0. 15
年齢	-0. 01	0. 020	-0. 01	-0. 00
重症度	-0. 18	0. 124	-0. 40	0. 05
頭蓋内	0. 18	0. 131	-0. 05	0. 42

重症度、頭蓋内出血の有無などは有意差を示すには至りません。身長や体重、インヒビターに関してはステップワイズの過程で脱落しています。なお、ここでは輸注回数のより細かい相違を見るために、例えば、週 2-3 回と報告された回数を週に 2.5 回と平均に補正したものを使用しました。続いて、この結果に基づいて輸注回数を検討します。

B-2 血友病 AB、補充方法と輸注回数

前回、血友病 A と血友病 B を比較して、A は B より 1 週につき 1 回程度輸注回数が多いことを示しました (B-2-1)。

これを詳細にみると (図 B-2-2)、血友病 A の定期補充療法実施者では週当たり 2.5 回、月にすると平均 10 回程度の輸注が行われていま

す。しかし、その回数は「止血できるなら許せる

注射回数 (許容回数と記す)」の週あたり 1.9 回、月で言えば 7.6 回よりも多く、未だ患者さんが満足する水準には至っていません。さらに現在、出血時投与・予備的投与で補充療法を行っている者は月に 3.5 回となっています。単純に計算すれば非定期補充療法から定期補充療法に変更すると、輸注回数は 3 倍程度増えることになってしまいます。

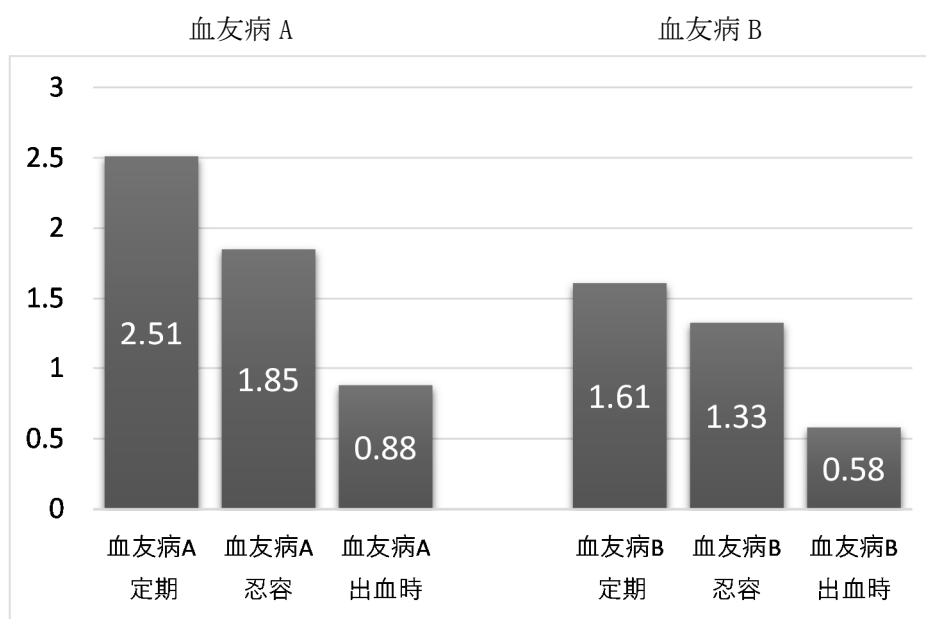
これは血友病 B においても同じです。実際の輸注回数は「止血できるなら許せる注射回数」よりも月にして 1.1 回程度多く、非定期補充療法から定期輸注に移行すれば、やはり 3 倍弱、輸注回数が増えることになります。

B-2-1 週あたりの輸注回数 AB 別比較

週あたりの輸注回数	血友病 A n=551	血友病 B n=105
平均回数	2.3	1.3
中央値	2	1
最頻値	3	1

図 B-2-2 補充療法の違いによる 1 週間の輸注回数の平均

(データ不明・欠損者を除いた A n=568, B n=102)

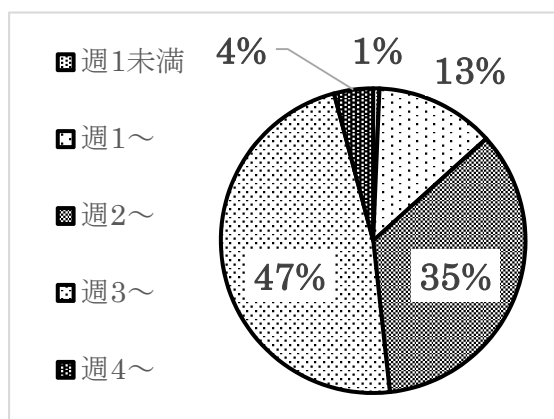


私たちは平成 26 年度の QOL 調査報告書で、定期補充療法をしている群のほうが低い QOL 得点を示すことを報告しました。これは定期補充療法を実施すると QOL が低下するのではなく、関節状態の悪い者から成人の定期補充療法が浸透していった、逆に言えば、定期補充療法の必要を感じないほど出血が少ない者が、よい QOL を維持して、非定期補充療法に多くとどまっているという実態が推測されました。そうはいっても輸注回数が平均 3 倍になっている現実は、もし定期補充療法への移行を検討している患者さんにとっては、あるいは現在の実施者にとっても、やはり大きな壁になっているのではないのでしょうか。

B-3 定期補充実施者の輸注回数

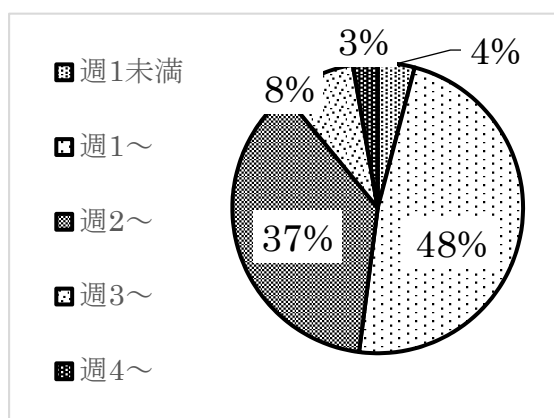
実際に定期補充実施者の輸注回数を詳しくみます。血友病 A の定期補充実施者 (n=458) で最も多い輸注回数が、週に 3 回です。2~4 回の範囲で実施している定期補充者の合計は全体の 86%になります。ただ週 1 回以下の補充を定期補充療法としている者が 14%おり、その中で 51/61 は従来製剤の使用者です。この人たちを血友病 A の定期補充療法実施者と言っているのか、どうかについては議論があるでしょう。

図 B-3-1 血友病 A の定期補充者の週当たりの補充回数



血友病 B (n=73) では週に 1 回が最も多くなり、週に 1~2 回で実施している定期補充者の合計は全体の 85%を占めています。また、血友病 B においても 3 週間以上の間隔を空けての補充を定期補充療法と考えている者が存在していました。ちなみに血友病 B では 3 週間に 1 回以下の定期補充者 8 名中、3 名は従来製剤の使用者でした。

図 B-3-2 血友病 B の定期補充者の週当たりの補充回数



B-4 従来製剤と EHL 製剤の輸注回数

前節で述べたように、非定期補充者が定期補充療法にすると注射回数が平均 3 倍になります。この結果から考えて、定期補充療法をより浸透させる、あるいは維持するためには、注射回数の増加をいかに抑えるかがひとつのポイントになります。EHL 製剤は重回帰分析の

結果からみても輸注回数減少の重要なその切り札になるでしょう。EHL 製剤と定期補充療法について、輸注回数を比較しました。なお、本調査(2016 年 3 月)の時点では十分に EHL は普及していなかったもので、少数でのサンプリングになります。参考として御覧ください。

「EHL 使用者(EHL と従来製剤との混合使用、治験 EHL 使用者を含む)」と「非 EHL 製剤の定期補充療法実施者」と「出血時投与+予備的投与実施者」の 3 群について、1 週間の輸注回数を AB 別に比較しました。血友病 A においても B においても、EHL が輸注回数の減少に寄与していることがわかります。A においては同じ定期補充療法であれば、8 割程度、B では 6 割程度に回数を減少させていますが、出血時・予備的投与療法ほどの回数までには少なくなっていない。

図 B-4-1 血友病 A 週当たり投与回数

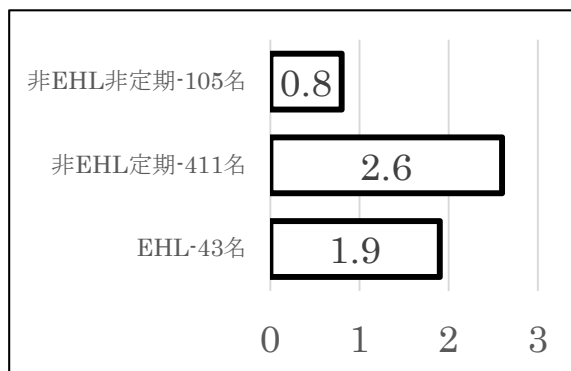
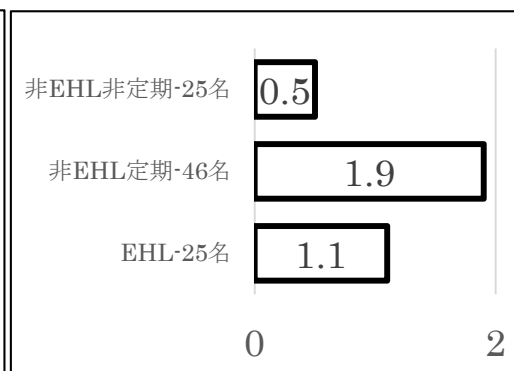


図 B-4-2 血友病 B 週当たり投与回数



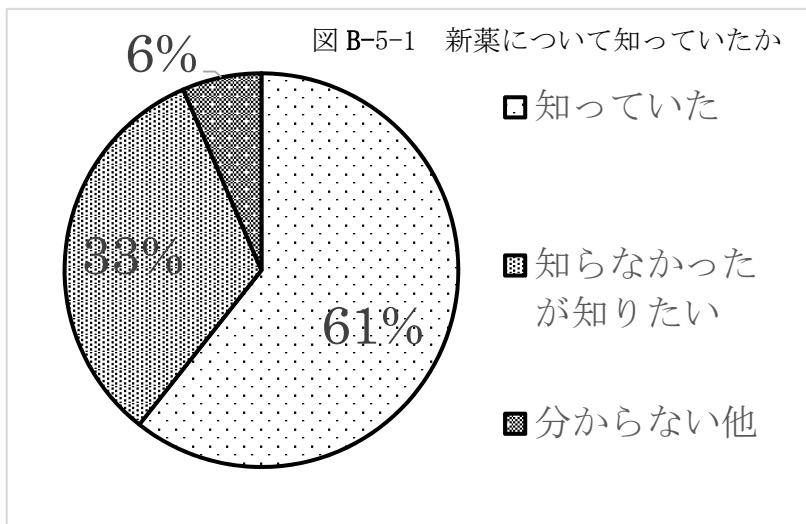
B-5 薬についてのイメージ

B-5-1 新薬について知っていたか

新薬について回答を寄せた 60%の患者さんが知っており、その 8 割は医療機関から 4 割は患者会から情報を得ていました(複数回答)。40%の知らなかったという患者さんも、その 8 割は新薬に関心があると回答し、また実際に EHL を使用していた患者さんは2016年はじめの調査にもかかわら

ず、治験中を含めて 1 割を越えています。使ってみたいと回答した患者さんを合わせて、全体の半数を超える人が、肯定的な姿勢を示していたことになります。

図 B-5-1 新薬について知っていたか



B-5-2 現在の製剤の満足度の因子分析の結果

製剤に対するイメージ、満足度をみるために現在使用している製剤について、満足度項目の因子分析を行いました。なお後述の良い製剤条件の因子分析結果と区別する意味でここでは MFactor(満足因子)と記述します。

MFactor1 は浸透度（ポピュラリティ）ともいうべき因子で、現在、その製剤が広く受け入れられているのか、信頼感の背景になる因子と考えられます。

MFactor2 は輸注の簡便性を示す因子と考えられます。

MFactor3 は個人が使用する上での安全性を代表する因子と考えられます。

表 B-5-2 現在の製剤の満足度の因子負荷量(*3 因子 Varimax 回転後負荷量)

-因子分析には R(ver. 3. 4. 0)を使用-				
番号	項目内容	MFactor1	MFactor2	MFactor3
MFactor1				
1. 20	多くの医療機関が採用している	0. 685	0. 123	0. 278
1. 6	輸注時の不具合が少ない	0. 636	0. 181	
1. 19	海外でも広く使われている	0. 636	0. 133	0. 251
1. 18	国内での販売実績が長い	0. 618	0. 106	0. 428
1. 21	説明書がわかりやすいこと	0. 526	0. 26	0. 23
1. 28	身近な人が使っている	0. 516		0. 152
1. 22	メーカーの電話相談サイト等がある	0. 505	0. 177	0. 103
1. 13	信頼できるメーカーの製品である	0. 5	0. 246	0. 376
MFactor2				
1. 5	輸注セットが使いやすい	0. 153	0. 894	
1. 4	溶解操作がシンプル	0. 119	0. 818	
1. 7	コンパクトであること	0. 17	0. 461	
1. 8	使用後のゴミが少ない	0. 145	0. 453	
MFactor3				
1. 15	国内で製造している製品である	0. 307	0. 206	0. 826
1. 16	副作用が少ないことが分かっている	0. 334	0. 234	0. 818
1. 17	インヒビターができない	0. 409	0. 247	0. 576
因子負荷量平方和(SS loadings)		4. 150	3. 548	2. 945
寄与率(Proportion Var)		0. 148	0. 127	0. 105
累積因子寄与率(Cumulative Var)		0. 148	0. 275	0. 380
3 因子での χ^2 乗検定結果 p 値=9. 32e-122				

B-5-3 良い製剤の条件の分析

次に満足度を構成する因子は良い製剤の条件の因子とも一致するのかについて、同様に

因子分析を行ってみました。YFactor(良い製剤因子)と記します。YFactor1 も概ね MFactor1 と同じ項目から構成されていました。ただ MFactor1 にはなかった「1.27 駆血帯・手帳・情報誌などの関連グッズが充実している」「1.23 主治医から勧められた」「1.14 安全性が高いことが分かっている」が加わり、その製剤が広く使われているというだけでなく、さらに安心感が付与された因子となり、安心感因子とでも名付けられる因子です。

表 B-5-3 良い製剤の条件の因子負荷量(*3 因子 Varimax 回転後負荷量)

番号	項目内容	YFactor1	YFactor2	YFactor3
YFactor1				
1.21	説明書がわかりやすいこと	0.755	0.236	0.134
1.20	多くの医療機関が採用している	0.743	0.19	0.158
1.22	メーカーの電話相談サイト等がある	0.733	0.224	0.113
1.18	国内での販売実績が長い	0.699	0.215	0.116
1.19	海外でも広く使われている	0.688	0.185	0.104
1.28	身近な人が使っている	0.684	0.147	
1.6	輸注時の不具合が少ない	0.636	0.181	
1.27	駆血帯・手帳・情報誌などの 関連グッズが充実している	0.554	0.229	0.208
1.23	主治医から勧められた	0.524		0.111
1.14	安全性が高いことが分かっている	0.506		0.257
YFactor2				
1.4	溶解操作がシンプル	0.219	0.875	0.21
1.5	輸注セットが使いやすい	0.25	0.874	0.239
1.7	コンパクトであること	0.248	0.614	0.285
1.8	使用後のゴミが少ない	0.365	0.563	0.192
1.6	輸注時の不具合が少ない	0.217	0.524	0.362
YFactor3				
1.15	国内で製造している製品である	0.229	0.121	0.648
1.16	副作用が少ないことが分かっている	0.124		0.61
1.25	注射回数が少ない	0.193	0.237	0.516
1.17	インヒビターができない	0.25		0.515
因子負荷量平方和(SS loadings)		5.553	3.433	3.099
寄与率(Proportion Var)		0.198	0.123	0.111
累積因子寄与率(Cumulative Var)		0.198	0.321	0.432
3 因子での χ^2 乗検定結果 p 値=2.6e-95				

YFactor2 も MFactor2 とほぼ同じです。ただし「1.6 輸注時の不具合が少ない」が MFactor1 から YFactor2 に移動しています。今の製剤に不具合がないことに満足している人でも、新たに製剤を選択する場合には、輸注時の簡便性と確実性を考えて、この項目を重視するでしょう。輸注の簡便性・確実性因子と名づけました。

YFactor3 は MFactor3 に「1.25 注射回数が少ない」が良い製剤の条件としては加わった形になっています。良い製剤の安全性因子には身体への浸襲性の少なさが含まれたと考ええてよいでしょう。これらの因子分析の結果から「安心感」「輸注時の簡便性、確実性」「身体および供給を含めた安全性」の3因子が良い製剤の条件を代表する因子であり、それらは多分に使用中の製剤の満足度に共通するものでした。

特に興味深いのは、安心感と安全性への別々に抽出されたことです。身体への安全や供給体制の安定性とは別に、Factor1 では国内外で多くの患者さんが使用しているのか、主治医の勧めがあるのかといった安心感を促す因子が大きく働いていました。言葉を変えて言えば、患者さんは身体的安全性、供給上の保証とは別に、多くの仲間が使い、情報収集がしやすいかといった安心感のイメージを持っています。

B-6 現在、使用中の製剤への不満

現在の製剤に対しての満足度調査の結果については、全般に評価は高く、前回 28 項目中 26 項目においては普通以上の満足を感じているという結果(前回報告において当該項目欠損値を抜いて集計した結果)が出ました。しかし、その中でも注射回数は普通以下の満足度となりました。そのような中で、満足度の低い者は、どのような点に不満があるのかに注目してみました。方法として満足度の低かった者 124/452 名(下位約 1/4)を抽出して、その不満となった項目を、他の 328 名/452 名(上位約 3/4)と比較しました。

表 B-6-1 製剤の不満足度 群別比較

項目 番号	項目内容 (理解しやすいように逆転表記)	低満足得点 (3 は普通)	低満 足群	他群得点 (3 は普通)	他の 順位
1.24	薬価が高い	2.05	1	2.71	1
1.25	注射回数が多い	2.17	2	2.92	2
1.8	使用後のゴミが多い	2.38	3	2.94	3
1.9	冷蔵庫で保管	2.39	4	3.08	4
1.2	利き目が短い	2.40	5	3.09	5
1.7	コンパクトでない	2.47	6	3.27	8
1.5	輸注セットが使いにくい	2.56	7	3.59	18
1.28	身近な人が使っていない	2.56	8	3.13	6
1.22	メーカーの電話相談サイト等が不十分	2.65	9	3.20	7
1.14	安全性が高いことが分からない	2.68	10	3.31	9

注. 今回はリストワイズによりデータ抽出したために前回報告平均と数値が若干異なっている

います。

結果として上位 5 項目は順位も変わらず、薬価の高さ、輸注回数、ゴミ、保管性や持続時間の短さが抽出され、他の 4 項目も大きく異なりません。当然のことですが、低満足群の満足度は低く、ワースト 10 では、どれも「普通」に届いてはいません。「それ以外の群」では 4 位以下は「普通」という評価を得ています。目立つのは「輸注セット」への評価で低得点群は使いにくさを訴えています、それ以外の群では相対的に良い評価を得ています。

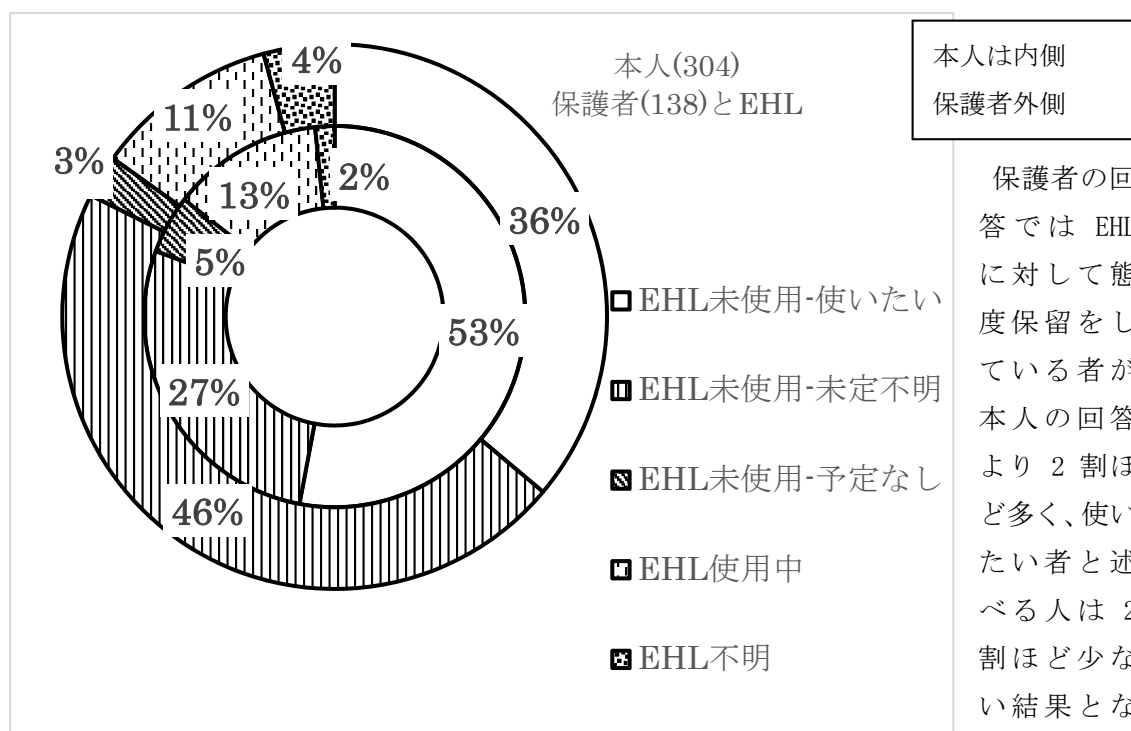
因子分析結果とも合わせて言えば、不満を感じている人においては Factor2 の輸注の簡便性・確実性など「日用品としての使い辛さ」が不満原因になりやすいと言えるでしょう。

B-7 EHL(半減期延長型凝固因子製剤)について

B-7-1 回答者別 EHL への姿勢

前回 53%の回答者が EHL に対して使用中または使ってみたいと回答していましたが、その肯定-否定的な姿勢について検討してみます。最初に本調査の本人か、保護者で EHL への姿勢に差があるかを調べました。

図 B-7-1 回答者別 EHL への姿勢



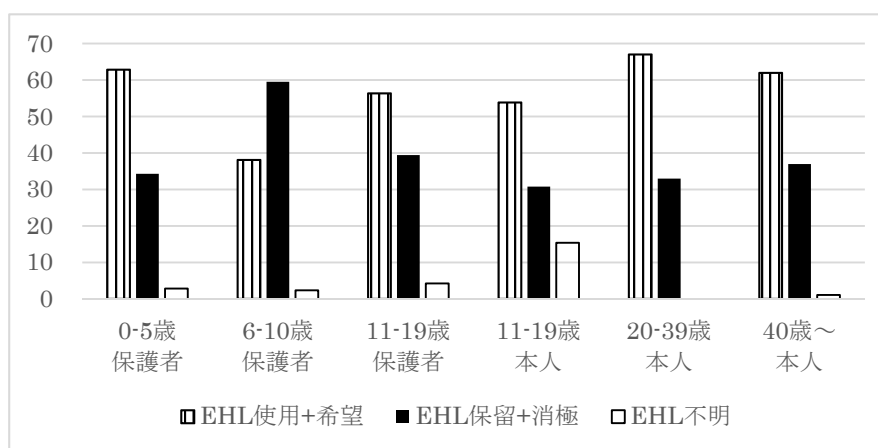
が子の体内に直接使用する薬だけに保護者はより慎重になっている様子がうかがえます。しかし、その EHL に対する保護者の姿勢も実は一律ではなく、患者さんの年齢によって姿勢に相違がみられました。

B-7-2 年齢層別・回答者別 EHL への姿勢

調査時点ではほぼ全年齢層において 12-14%の方が既に EHL を使用していましたが、保護者が回答した 11-19 歳層は 2%と例外的に少ないのが特徴でした。また図 B- 7-2 でおわかりのように年齢層が上がるにつれて、EHL を使ってみたいとの回答率は増加しています。逆に言えば低年齢になるほど製剤に対して慎重になっていると言えますが、0-5 歳層においては成年並みに EHL の希望・使用率が高いのがわかります。家庭治療における乳幼児への輸注の困難度から 1 回でも穿刺行為を減らしたい、通院を減らしたいという、保護者の要望が背景に存在すると思われます。

*20 歳以上に関しては配偶者回答なども本人に含めました。

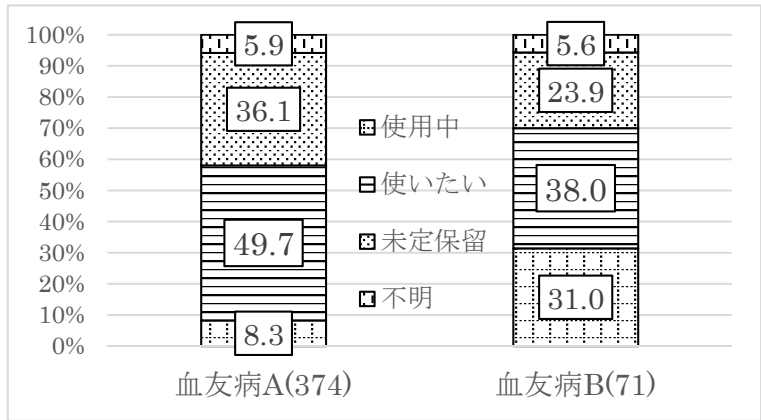
図 B-7-2 年齢層別・回答者別 EHL への姿勢



EHL 使用+希望	62.9	38.1	56.3	53.8	67.0	62.0
EHL 保留+消極	34.3	59.5	39.4	30.8	33.0	37.0
EHL 不明	2.9	2.4	4.2	15.4	0.0	1.1

B-7-3 血友病 AB 別 EHL への姿勢

図 B-7-3 血友病 AB 別 EHL への姿勢



血友病 A と B での相違です。調査時点で既に発売が先行していたためか、あるいは血友病 A に比較して延長効果が大きいためか、血友病 B での使用比率は A の 4 倍程度多くなりました。ただし A も B も、今は使っていない、残り 6 割は使いたい

と興味を示しています。

B-7-4 EHL を希望する理由、ためらう理由

回収された調査票の中から、EHL への希望欄と自由記述の記載が確認されたデータを用いて、EHL を希望した理由とためらった理由について具体的に列挙しました。

表 B-7-4-1 EHL 希望の理由

希望する最も大きな理由は注射回数の減少で、58%になりました。注射回数減少のメリットとして具体的に記述された内容は血管保善から手間の軽減まで幅広いものでした。次に21%が期待しているのは、半減期の延長効果に伴う、出血予防や安心感

理由内容(より詳細に分類できた者の数)	回答数
注射(投与)回数の減少→・注射回数減少で輸注時困難軽減 ・血管保護(5)・心理的負担軽減・出勤状況改善・手間軽減 ・定期補充負担軽減・小児定期補充負担軽減(各1)	83
延長効果に期待→・出血減少と予防効果(8) ・安心感(6)・関節状態維持改善(2)・使用量削減(1)	30
効果と使い勝手に関心がある 試したい	9
今の製剤に不満	4
生活利便性向上→・負担軽減・手間軽減・便利(8) ・良いから・通院回数が減るから ・外出先で打たなくても済みそう(各1)	11
条件付→・積極的だが信頼性・評判が確認されたら上でやる(5) ・生活リズムに合うことを確認してから(1)	6

などへの期待です。ほかにも試してみたいといった好奇心や生活上の利便性が向上することをあげた回答も目立ちます。

EHL に消極的な姿勢を示した者の理由は以下のようなものでした。

表 B-7-4-2 EHL に消極的な理由

少数ですが、効果が不足と考える方、現在の生活との兼ね合いで消極的になっているようです。

理由内容(より詳細に分類できた者の数)	回答数
不安→・安全性(2) ・インヒビター発生(2)	6
ほか→・効果不十分(3) ・生活リズム不一致(2) ・現製剤で満足(2) ・インヒビターなので対象外(1)	8

表 B-7-4-3 EHL を保留する理由

態度保留の理由は消極的な者の理由より具体的なのが特徴です。目立つところでは副作用や安全性への不安のほか、自分の期待する性能に現在の EHL が到達しておらず、導入は時期早尚とする理由もあります。

不安→・副作用、インヒビター発生(11) ・安全性(7) ・効果(5) ・小児適用(2) ・新薬(2) ・安全性-効果(2) ・出血時対応(1)	31
不十分→・性能不十分(12) ・実績不足、時期早尚(7) ・情報不足(6) ・検討不十分(2)	27
現製剤満足、メリットなし(11)	11
ほか→・処方制限・頻度制限がある(2) ・ピーク重視 ・薬価が高い為・今迄回数変わっている ・死亡したため・単位数増量で対応・製剤を変えたくない ・生体回収率(半減期)が長い(各1)	9

注射回数を減らせるのであれば、EHL は患者さんにとって大きな魅力です。現在のⅧ因子 EHL の効果は、血友病 B に比べ、大きくはありません。血友病 B での EHL 使用比率が A の 4 倍程度多い理由は、発売の先行に加え、延長効果の違いもあるでしょう。今後の動向にも注目したいと思います。なお、注射回数を減らすには、EHL 以外にも 1 回の輸注量を増やす、ダイエットやリハビリテーション、足首やひざの保護を考えたインソールや装具の活用などの手段もあり、臨床現場では多くの選択肢が検討対象となるでしょう。

また自由記述を見ると、注射回数だけでなく、定期補充直前の時間帯でも一定の活性値が保持できる安心感、微小出血・原因不明出血エピソードの激減、活動制限の緩和など、EHL が QOL に与える影響と思われます。

B-8 EHL への満足度

実際に EHL を使用している満足度について、今回の調査では EHL 販売時期の関係から使用者には血友病 B が多く、人数も不十分であるために、あくまでも参考との結果です。

表 B-8-1 従来製剤使用者より EHL 使用者に満足度が高かった項目と低かった項目

**1%水準 *5%水準有意 両側検定、非等分散として t 検定

EHL 使用者に満足度が高かった項目	EHL 使用者に満足度が低かった項目
「1.2 利き目が長く続く」**	「1.18 国内での販売実績が長い」**
「1.3 いつもと同じように利く」**	「1.20 多くの医療機関が採用している」*
「1.25 注射回数が少ない」**	「1.28 身近な人が使っている」*

結果、効果においては満足できていますが、医療への浸透度とそれに伴う安心感が未だ低いことに満足していないというものでした。

B-9 本章のまとめ

本調査対象者は比較的症状が重く、医療や患者会のつながりが深いにも関わらず、4割は新薬の情報を聞いていませんでした。今後、情報提供を多くの手段で展開していくこと、専門的な医療機関にも受診することの必要性がわかります。また血友病 A は B に比べ、週 1 回程度輸注回数が多い、AB 共に非定期補充実施者は定期補充療法実施者の 1/3 ぐらいの輸注回数になること、定期補充療法実施者はさらに減らしたいと考えていること、EHL を使用すると血友病 A では 80%に B では 60%程度に減らすことが期待できることがわかりました。

また製剤のイメージは 1. 安心感 2. 簡便性・確実性 3. 安全性の 3 因子が大きく関わり、特に不満を強く感じる人は、高額薬価や頻回輸注に加えて、2 簡便性・確実性因子に不満を感じやすいことがわかりました。

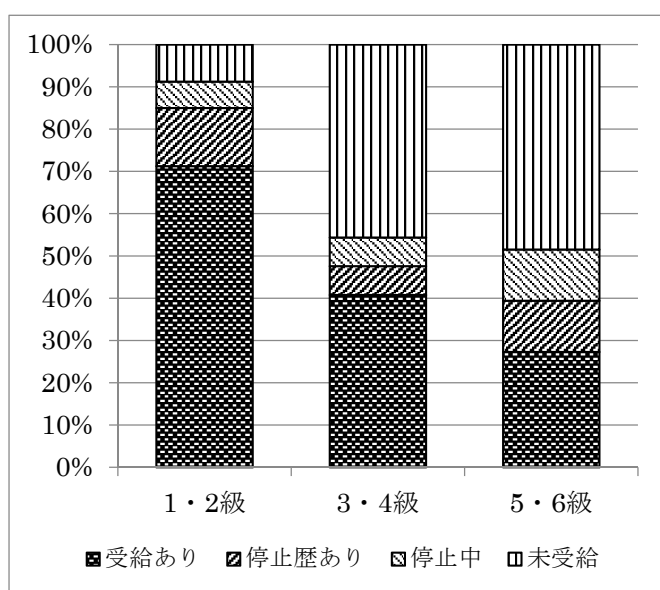
EHL は、家庭での輸注が極めて困難な乳幼児期の保護者を除き、全般に保護者よりは患者本人の方が、年齢が上がるほど、より積極的でした。EHL に慎重になる理由は、インヒビター、安全性や副作用への不安、効果が不十分でした。新薬は次々と発売され、処方制限の解除や治療の実績、ノウハウも蓄積していく中、再調査する必要がある、EHL による QOL の改善を把握して、個々人にあった治療薬と輸注方法の提案をしていく必要があるでしょう。

C 医療制度について

一次調査では、有効回答者 747 名のうち 41%が何らかの障害者手帳を、38%が身体障害者手帳を取得していることがわかりました。また、20 才以上の有効回答者 518 名中、43%は障害年金を受給中であることもわかりました。

その結果を踏まえ、身体障害者手帳の等級によって障害年金受給状況にどのような関係があるかを調べてみたところ、図 C-1 のような結果となりました。

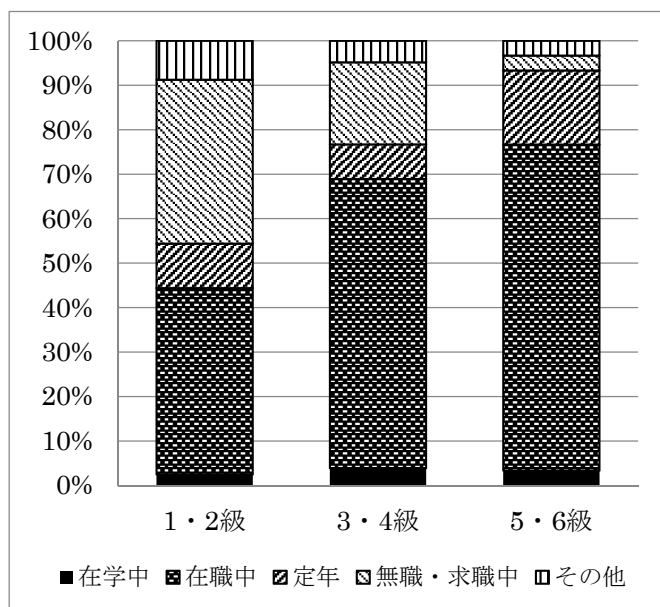
図 C-1 身体障害者手帳取得等級別 障害年金受給状況



身体障害者手帳の取得等級を 1・2 級の重度障害者、3・4 級の中等度障害者、5・6 級の軽度障害者に分けて調べたところ、重度障害では 85%、中等度障害では 48%、軽度障害で 39%が障害年金を受給中であることがわかりました。

つまり重度障害であるほど、日常生活能力・就労能力に制限がかかる状況にあることが伺えました。

図 C-2 身体障害者手帳取得等級別 就労状況



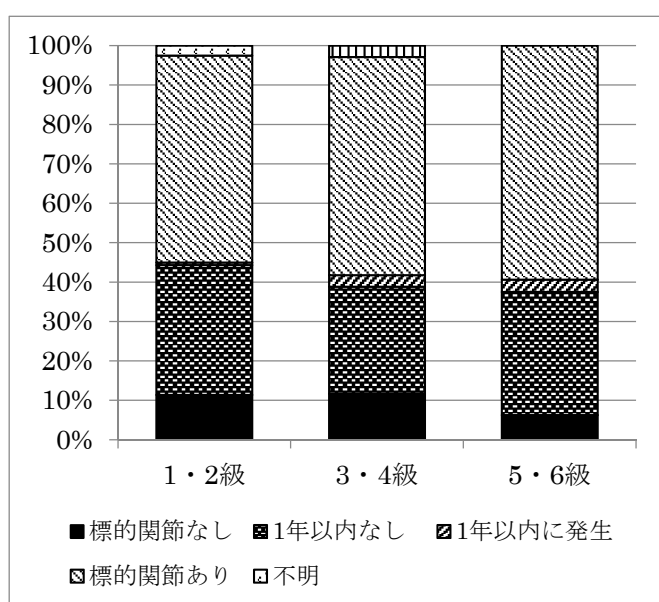
一次調査では障害者手帳取得者であっても、生産年齢においては就労割合が高いと報告しましたが、上記の結果から障害の重症度が就労に影響すると考え、身体障害者手帳取得等級と就労状況の比較を行いました。

その結果、図 C-2 のとおり、重度障害者では在職者が 42%であるのに対し、中等度障害者では 65%、軽度障害者では 67%と、障害が軽い方の就労割合が高いことがわかりました。定年退職者も就労できていたと

考えると、重度障害者では 52%、中等度障害者では 73%、軽度障害者では 90%が就労しており、障害の発生や進行を防ぐことができれば、血液凝固異常症であっても就労の可能性が広がると考えられました。

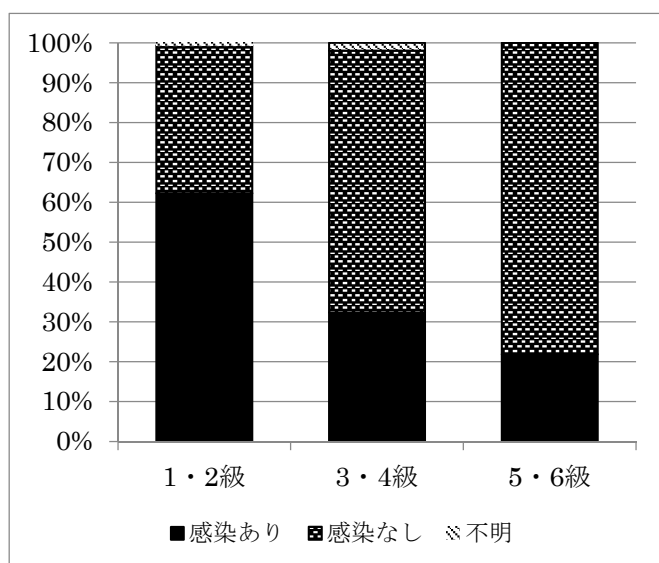
血液凝固異常症で身体障害者手帳を取得する場合、肢体障害、免疫機能障害、肝臓機能障害の 3 種の障害で取得する可能性が高いのですが、今回の調査では障害種別を聞いていないため、標的関節の有無および免疫機能障害の有無と身体障害者手帳の取得等級の関係を調べてみました。なお、肝臓機能障害による身体障害者手帳は重度の肝機能障害でなければ取得することができないため母数が少ないと考え、今回の調査では省きました。

図 C-3-a 標的関節の有無と身体障害者手帳等級比較



標的関節があるほうが、身体障害者手帳の等級が上位になるのではないかと考え、比較を行いました。身体障害者手帳の等級は標的関節の有無にかかわらず分散しており、等級に影響を与えているというデータは得られませんでした。

図 C-3-b HIV 感染症の有無と身体障害者手帳等級比較



次に HIV 感染症の有無と身体障害者手帳の等級の関係を見たところ、より上位等級で HIV 感染ありと答えた方が多いことがわかりました。

前回調査で、身体障害者手帳を取得している人は 40 才代以降で増加することがわかりました。この世代は濃縮血液凝固因子製剤が利用できたかどうかの分岐点であり、効果の高い血液製剤が必要十分に利用できることが身体障害発生の予防に寄与すると推測されます。

また今回の結果で、上位等級者に多かった HIV 感染者が今後増加しないであろう事を考慮すると、将来的には身体障害者となる人が減少するだけでなく、もし障害の状態になったとしても、その障害の程度は比較的軽くなることが期待できると考えます。

そこで今回更に、定期補充療法と諸制度利用の関係についても検討してみました。

年齢を 20 才未満, 20-39 才, 40-59 才, 60 才以上に分け、障害者手帳および障害年金受給の有無と定期補充開始年齢の関連を検討したところ、表 C-1-a および表 C-1-b のような結果となりました。

中等症・軽症例では特に関係は見られませんでした。重症例において、若年層では制度利用の有無と開始年齢に差はないものの、60 歳以上では制度利用をしている人の方が定期補充療法の開始年齢が若い傾向にあることがわかりました。

表 C-1-a 定期補充療法開始年齢と障害者手帳取得の関係

重症度	年齢	障害手帳	平均値	N	Std. Deviation	P value (t test: Welch)
重症	20 歳未満	なし	2.8	165	3.3	0.253
		あり	5.8	6	5.8	
		Total	2.9	171	3.4	
	20 -39 歳	なし	15.3	46	10.6	0.976
		あり	15.4	31	10.4	
		Total	15.3	77	10.5	
	40 - 59 歳	なし	33.4	29	12.8	0.490
		あり	31.4	92	16.4	
		Total	31.8	121	15.6	
	60 歳以上	なし	65.7	3	7.5	0.068
		あり	52.4	30	12.0	
		Total	53.6	33	12.2	
	全年齢	なし	9.6	243	13.9	<0.001
		あり	31.2	159	19.0	
		Total	18.1	402	19.3	

表 C-1-b

重症度	年齢	年金受給	平均値	N	Std. Deviation	P value (t test: Welch)
重症	20 歳未満	なし	2.8	163	3.4	0.551
		あり	2.0	2	1.4	
		Total	2.8	165	3.4	
	20 -39 歳	なし	15.0	45	10.5	0.695
		あり	16.0	30	10.8	
		Total	15.4	75	10.5	
	40 - 59 歳	なし	33.1	52	16.0	0.430
		あり	30.8	68	15.3	
		Total	31.8	120	15.6	
	60 歳以上	なし	60.2	12	7.9	0.007
		あり	49.9	21	12.7	
		Total	53.6	33	12.2	
	全年齢	なし	13.2	272	17.731	<0.001
		あり	29.9	121	17.838	
		Total	18.3	393	19.363	

定期補充療法は 2005 年頃より導入された治療法ですが、当初は出血を繰り返し、すでに関節障害が生じた状態の患者さんへの治療を主体としており、今の一次定期補充療法のように関節障害の発生や進行の予防を目的としたものではありませんでした。

つまり、一定年齢以上の世代では早期に定期補充療法を開始する人ほど重症であり、そのために制度利用率が高いのではないかと推測されました。

血液凝固異常症の治療は治療法の乏しい時代を経て血液凝固因子製剤の開発ならびに性能向上を経て安定的に供給され、定期補充療法の導入へと変遷してきています。またその治療背景には、家庭内治療の保険適用、医療費助成制度の導入や適用範囲の拡大など利用促進に影響を与えた要因がある一方で、非加熱濃縮血液製剤による HIV 感染不安という、利用控えに影響を与えた要因もあり、今回の調査でこれらを考慮して比較することは困難でした。

しかし、今後幼少期から一次定期補充療法の恩恵にあずかった 10 代未満の世代を追うことで、定期補充療法が制度利用に及ぼす影響を比較することは可能でしょう。その結果、早期の定期補充療法が関節障害予防に有効であれば、制度利用も減少し、より QOL の向上や社会進出の促進が期待できるものと考えます。

D 定期補充療法について

D-1. はじめに

平成 29 年度報告書にて、血友病全体で定期補充療法を行っている割合は全体の 74.5%で、我が国でも定期補充療法が定着してきていることがうかがえました。さらに血友病 A と血友病 B における重症度別の定期補充療法の実施率は重症では 87%と 81%、中等症では 66%と 54%、軽症では 26%と 11%であり、特に重症では 8 割を超える実施率で、中等症でも過半数の患者が定期補充療法を実施していました。

ただし、本調査では凝固異常症全国調査平成 28 年度報告書の結果と比較して定期補充療法の実施率が 20%程度高い結果となっています。具体的には、血友病 A では凝固異常症全国調査平成 28 年度報告書の定期補充療法の実施率が 61%であったのに対して、本調査での定期補充療法の実施率は 81%でした。血友病 B では凝固異常症全国調査平成 28 年度報告書の定期補充療法の実施率が 52%であったのに対して、本調査での定期補充療法の実施率は 69%でした。定期補充療法実施者が年々増えている中で、本調査が実施された 2 年前の時点でも、昨年の全国調査結果より 2 割程度上回っています。これらのことより、本調査の回答者は定期補充療法に対して早期から積極的であった患者さんであることがわかります。

その理由として、第一に調査対象の抽出方法が影響していると思われます。全国調査では、凝固因子製剤を処方している医療機関を中心に 1,244 施設が全数的に記載しているのに対して、本調査は主に専門医療機関や患者会を通して患者さんに調査用紙が配布されました。そのため、本調査の回答者は血友病の専門的医療を受けており、他患者とも交流できる群と予測されます。第二に本調査のほうで重症者の比率が高く、出血防止や関節状態の保持のために定期補充療法をより必要としていたことが理由の一つになっていると考えられました。第三に調査者の年齢分布において本調査では定期補充療法に熱心な保護者が主導できる 15 歳までの世代と関節障害が生活の支障として顕在化する 41 歳以上の世代の比率が高いことがあげられます。このような年齢分布の違いも、定期補充実施率を押し上げた要因かも知れません。

今回の二次解析では重症度別の定期補充療法の差異や定期補充療法の遵守率(どれくらい定期補充療法の注射回数が守られているか)と関節内出血回数や標的関節の関係を検討しました。

D-2. 重症度別の定期補充療法開始年齢

重症度別の定期補充療法の開始年齢の中央値は、重症が生後 12 ヶ月、中等症が 32.5 ヶ月、軽症が 37 ヶ月で、中等症と軽症の血友病ではそれぞれ重症血友病に比べて定期補充療法を開始する年齢が有意に高いことが確認されました(それぞれ $P < 0.001$, $P = 0.018$)。近年は重症の小児患者は一次定期補充療法として早期から定期補充療法を開始されることが多くなっていることが要因と考えられますが、中等症や軽症患者は診断される時期が重症に比べて遅くなることが多く、出血症状も軽いため、まずは出血時補充療法で経過観察

され、出血頻度が高い場合や関節症を発症した後に進行抑制のために定期補充療法を開始する人が多いことが理由として考えられます。

D-3. 重症度別の定期補充療法の開始理由

次に、定期補充療法の開始年齢による開始理由の違いを検討しました。低年齢層では関節症予防目的と回答した患者の比率が高いのに対して、高年齢層では関節症進行抑制目的と回答した患者さんの比率が高く、同じ関節症に関する目的であっても予防と進行抑制とに年齢によって差異が認められました。また、低年齢層では運動やスポーツの目的で定期補充療法を開始したと回答した比率が高く、低年齢ほど活動性を上げることを目的に定期補充療法を開始した患者が多いと考えられました。

D-4. 重症度別の定期補充療法の有無と標的関節の有無、関節内出血回数の検討

次に、重症度別に定期補充療法の有無と標的関節の有無、関節内出血回数について検討しました。今回の母集団で11歳未満の患者では標的関節がある患者が3名のみであり、重症ではほとんどの患者が定期補充療法を実施しているほぼ均一な集団のため、統計学的に差異を見いだすのは困難と考えられました。そのため、11歳未満の患者は比較対象から除外し11歳以上の患者で検討しました。重症では定期補充未実施群で標的関節がある者が有意に多く($P=0.048$)、軽症では定期補充実施群で標的関節がある者が有意に多いという逆の結果となりました($P<0.001$)。重症では定期補充を行うことにより標的関節の出現が抑制されていることが示されました。一方、軽症ではすでに標的関節が出現、または関節症を発症している患者が定期補充を導入したため、重症と軽症で逆の結果となったと考えられます。また、重症と比較して頻度は少ないものの、中等症や軽症であっても標的関節を有する患者が存在するため、出血頻度によっては中等症や軽症でも定期補充療法の導入を含めた何らかの治療介入が必要と考えられました。

また、関節内出血回数に関しては、重症では年間関節内出血がなしあるいは1-4回までにコントロールされている群のほとんどが定期補充療法を導入していました。しかし、定期補充療法を行っているにも関わらず、年間関節内出血回数が50回以上の重症あるいは中等症の血友病患者さんが認められ、定期補充療法を施行していても出血のコントロールが上手くできていない症例が存在することがわかりました。その理由として、標的関節を有する、活動性が高い、遵守率が低いことなどが考えられます。ただし、今回の調査では年間関節内出血回数そのものが患者さんからの自己申告であるため、出血ではない慢性炎症などによる関節の痛みも出血回数として数えて報告されている可能性も考えられます。

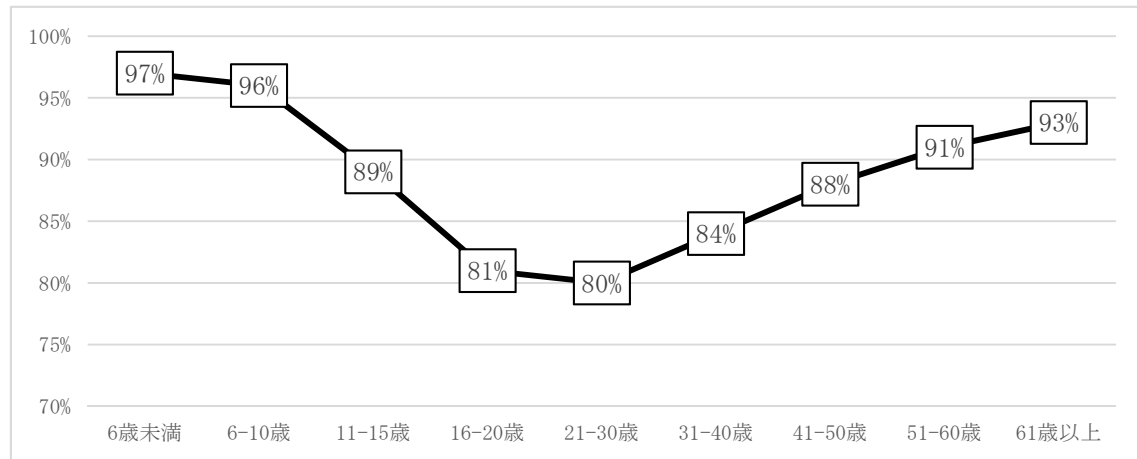
D-5. 年齢別の定期補充療法の有無と標的関節

どの年代においても定期補充療法を行っている群の方が、標的関節がない患者の割合が多い傾向でしたが有意な差は認められませんでした。

D-6. 年齢別の定期補充療法遵守率

年齢別の定期補充療法遵守率を検討したところ、小児から15歳くらいまでは遵守率が高いのですが、16歳以降の青年期にいったん遵守率が低下し、40歳以降の壮年期からは再度上昇が見られました。

図 D-6-1. 年齢階層別遵守率



D-7. 遵守率と標的関節の有無

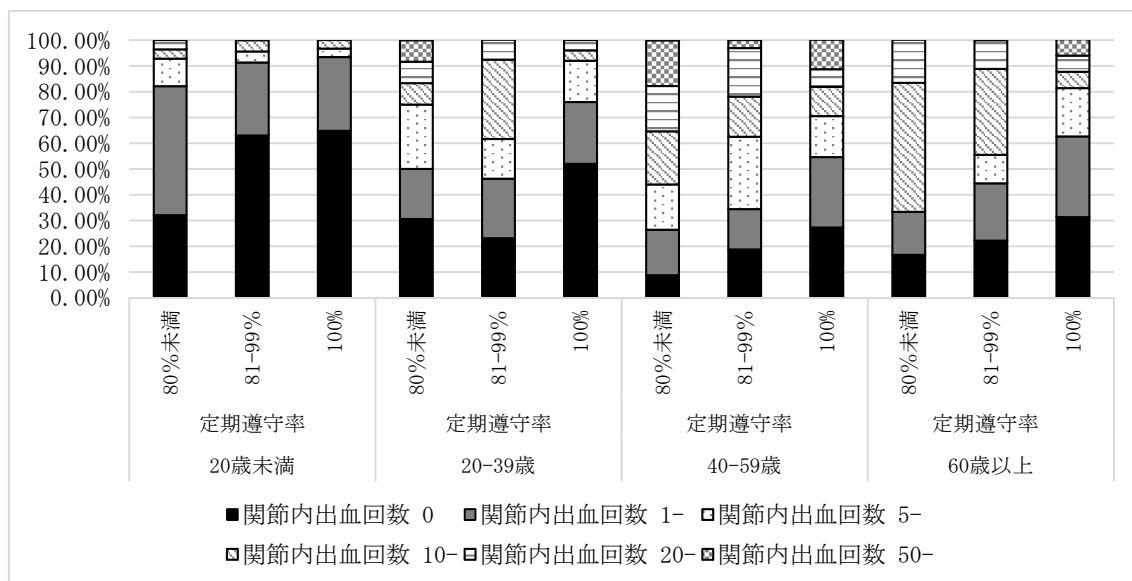
標的関節の有無で定期補充療法の遵守率に差があるかを検討した結果、標的関節がない患者さんでは定期補充療法の遵守率が100%の患者さんが42%であったのに対して、標的関節がある患者さんでは遵守率が100%の患者さんの割合は28%に留まりました。また、20歳未満、20-39歳、40-59歳、60歳以上の年代別に標的関節の有無と定期補充療法の遵守率の関係を検討した結果、どの年齢層でも遵守率が高いと標的関節がない割合が有意に高いことがわかりました。

D-8. 遵守率と年間関節内出血回数

次に遵守率による年間関節内出血回数を比較しました。定期補充療法の遵守率が100%の群では年間関節内出血回数0回の患者の割合が50%であったのに対し、遵守率が81-99%の群では年間関節内出血回数0回の患者の割合は40%、遵守率が80%以下の群では年間関節内出血回数0回の患者の割合が23%と、遵守率が高い群で有意に関節内出血回数が少ないことが示されました ($P<0.001$)。定期補充療法の遵守率の向上が関節内出血の減少に結びつくことが示唆されました。

さらに、年代別の定期補充療法遵守率と年間関節内出血回数を比較した結果、60歳以上の群を除いた年齢層で定期補充療法の遵守率が高いと年間関節内出血回数が有意に少ない結果が得られました。

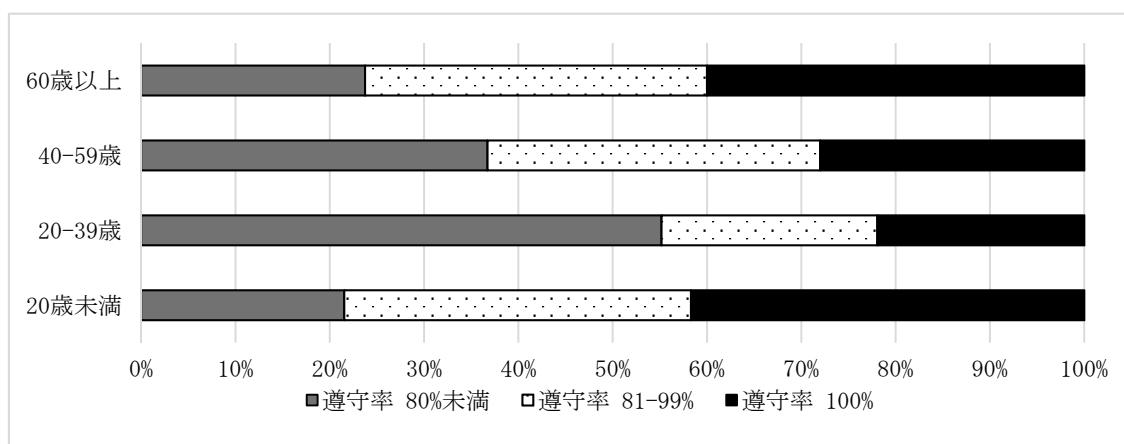
図 D-8-1. 年齢別の定期補充療法遵守率と年間出血回数



D-9. 定期補充療法の遵守率と患者背景

定期補充療法の遵守率が高い患者背景を調査した結果、D-6 で述べた通り年代と有意な関連があるほか（遵守率 100%の割合：10 歳未満 77.8%，10-19 歳 33.7%，20-29 歳 25.0%，30-39 歳 42.4%，40-49 歳 29.7%，50-59 歳 54.3%，60 歳以上 53.1%。P<0.001）、家族との同居が多く（年齢を調整したロジスティック回帰の結果 P=0.024）、年代によっては障害手帳保有割合が高い（40-59 歳で P=0.015）、年金受給割合が高い（60 歳以上で P=0.056）といった傾向が示唆されました。障害手帳、年金受給については、同じ遵守率であってもこうした制度利用を利用されている患者さんの関節内出血回数は多い傾向にあり、より重症であることが遵守率を高める方向に働いている可能性があると考えられました。

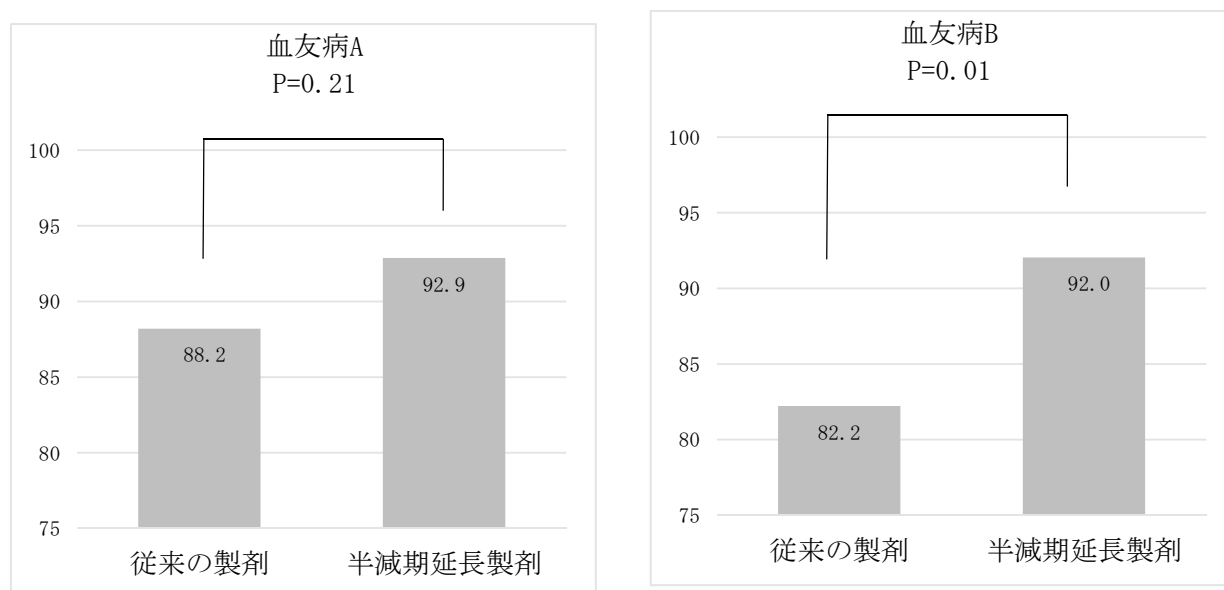
図 D-9-1. 年齢と定期補充療法遵守率の関係



D-10. 製剤の種類による定期補充療法の遵守率

従来の製剤と半減期延長製剤で定期補充療法の遵守率を比較しました。今回の検討では血友病 B で半減期延長製剤を用いている患者さんの方が、従来製剤を用いている患者さんよりも定期補充療法の遵守率が有意に高い結果となりました。血友病 A, B ともに半減期延長製剤を用いた定期補充療法の遵守率の平均は 92% 程度であり、血友病 B においては従来製剤を用いた定期補充療法の遵守率が 82% と低かったために有意な差が生じたと考えられます。

図 D-10-1. 製剤の種類による定期補充療法の遵守率

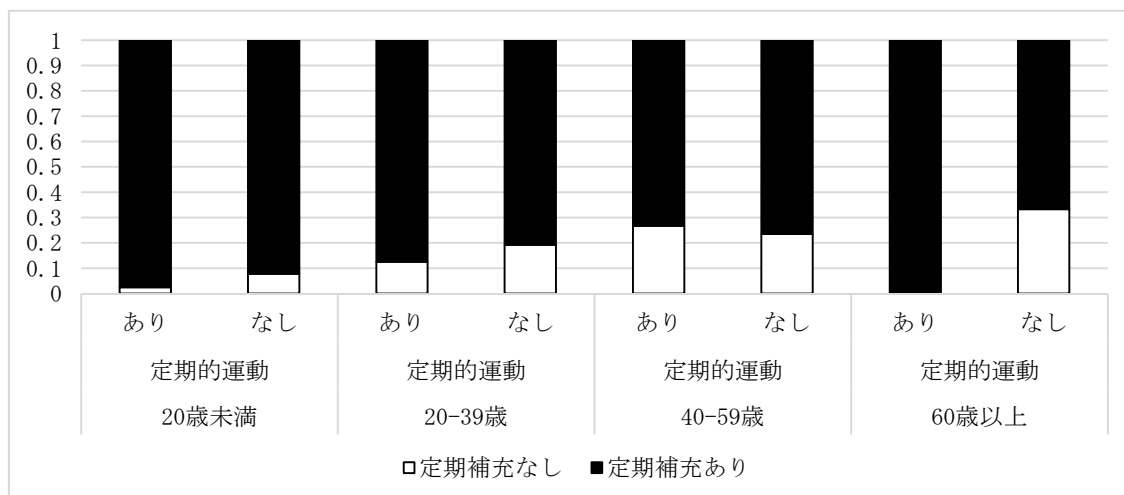


D-11. スポーツと定期補充療法

1 週当たりの合計身体活動量（国際標準化身体活動質問票：IPAQ）について厚労省が推奨する量を達成しているかどうか、あるいは定期的運動の有無で分け、定期補充療法と関節内出血の関連を検討した場合、年齢を考慮しなければ有意な関連が認められましたが、年齢を考慮するとほとんど関連が認められなくなりました。運動している場合に定期補充療法をおこなっている割合が多いかどうかについても検討しましたがやはり年齢で分けると有意な関連は認められませんでした。

運動と定期補充療法の関係を検討しましたが、60 歳以上の場合のみ、定期的に運動している群で定期補充療法を受けている割合が有意に高い結果が得られ、定期補充療法と運動の関連が認められましたが、他の年齢層では運動と定期補充療法の関係に有意な関連は認められませんでした。この理由として運動に関わらず、定期補充療法をしている割合が多いためと考えられます。

図 D-11-1. 年齢別の定期的運動と定期補充療法の関係

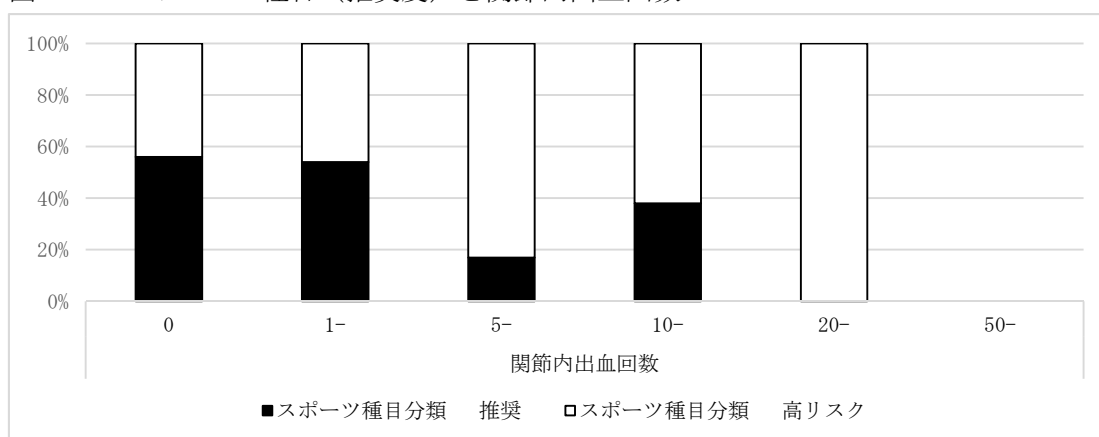


D-12. スポーツの種目と関節内出血

年齢別にスポーツの種目（血友病患者さんに推奨されるスポーツか、出血のリスクがあるスポーツか）と関節内出血の有無の関係を検討した結果では有意な差は認められませんでした。

しかし、運動実施率の高い20歳未満に限り、定期補充療法ありの群で、スポーツの種目と関節内出血回数の関係を検討した結果、出血リスクのあるスポーツをしている場合に有意に関節内出血回数が多い結果が得られました（ $P=0.038$ ）。

図-12-1. スポーツの種目（推奨度）と関節内出血回数

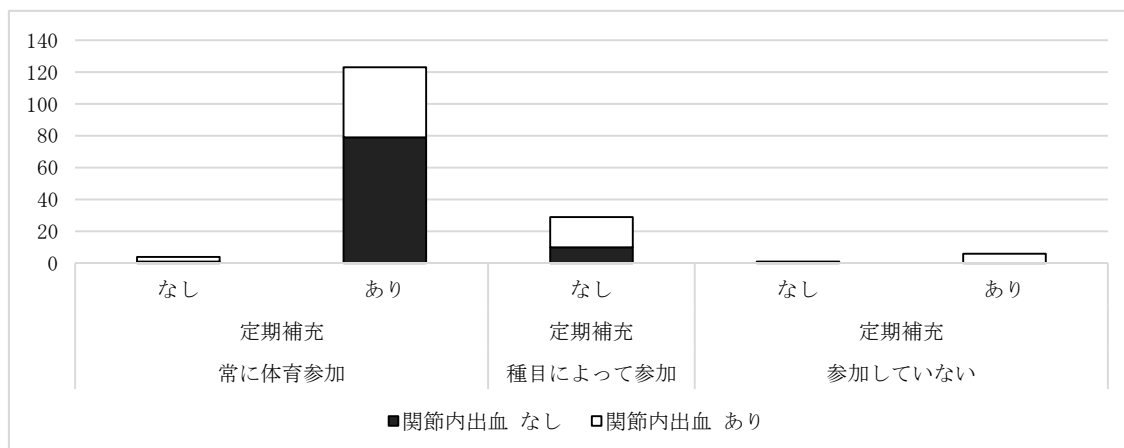


D-13. 体育への参加と定期補充療法、関節内出血の関連

小児において体育の参加状況と定期補充療法の有無、関節内出血回数の関連を検討しましたが、ほとんどの小児が定期補充療法を行いすべての体育に参加していたため、統計学的な有意差は認められませんでした。定期補充療法を行なって常に体育に参加している患者さんの35.8%に関節内出血が認められました。この関節内出血は体育参加時の出血について

の設問ではなかったもので、体育参加時の関節内出血のリスクを評価するには至りませんでした。

図-13-1. 体育への参加と定期補充療法の有無、関節出血の有無の関連



D-14. 身体活動量や定期的運動と定期補充療法、関節内出血

1週当たりの合計身体活動量（国際標準化身体活動質問票：IPAQ）が厚生省推奨量を達成している患者群でも、達成していない患者群でも、ともに定期補充療法を行っている群が行っていない群に比較して関節内出血が有意に少ない結果でした。同様に、定期的に運動している群、運動していない群でも、ともに定期補充療法を行っている群が行っていない群に比較して関節内出血が有意に少ない結果でした。ただし、年代別に定期的に運動している群、運動していない群でそれぞれ定期補充療法の有無による関節内出血の有無の差異を検討した結果では有意な差は認めませんでした。

D-15. 重症血友病の関節内出血のリスクに関する検討

年齢は定期補充療法の遵守率および関節内出血との関連が強いことから強い交絡要因と考えられ、さらに、身体活動量が出血に与える影響も重要と考えられることから、これらの要因を考慮とした多変量解析を実施しました。重症血友病患者さんを対象に、関節内出血5回以上をアウトカムとした解析を行ったところ、年齢と定期補充療法の遵守率に有意な関連が見られ、遵守率100%の患者さんの関節内出血のリスクを1とした場合、遵守率81-99%の関節内出血のオッズ比は2.3、遵守率80%以下の関節内出血のオッズ比は4.18でした（図D-2-1 上段）。さらに、D-9でお示したように、定期補充療法の遵守率と同居者の有無、障害手帳の保有、年金受給の有無といった背景要因に関連があることが示唆されたため、これらの要因を考慮した多変量解析を実施したところ（図D-2-1 下段）、遵守率と関節内出血の関連は引き続き有意となりました。これらの結果から、定期補充療法の遵守率は、年齢や障害手帳、年金受給などの背景要因の違いによらず関節内出血との関連が強いこと、

高齢者、あるいは制度利用者であっても遵守率が高い方が関節内出血が少ないことが示唆されました。

図 D-15-1. 関節内出血 5 回以上をアウトカムとした多変量解析（ロジスティック回帰）

		P value	OR	95% C. I	
				Lower	Upper
年齢		<0.001	1.06	1.04	1.08
厚労省推奨量達成		0.087	0.61	0.34	1.08
遵守率	80%以下	<0.001	4.18	2.22	7.89
	81-99%	0.013	2.30	1.19	4.45
	100%	Reference			

		P value	OR	95% C. I	
				Lower	Upper
年齢		<0.001	1.05	1.03	1.07
同居者あり		0.469	0.73	0.31	1.71
障害手帳保有		0.612	1.22	0.56	2.66
年金受給あり		0.255	1.52	0.74	3.13
厚労省推奨量達成		0.081	0.59	0.33	1.07
遵守率	80%以下	<0.001	4.90	2.52	9.53
	81-99%	0.006	2.60	1.31	5.16
	100%	Reference			

厚労省推奨量達成：厚生労働省が推奨する 1 週当たりの合計身体活動量（国際標準化身体活動質問票：IPAQ）の達成

D-16. まとめ

我が国の重症血友病患者さんの治療として定期補充療法が定着してきたことが再確認されました。近年では、重症患者さんのほとんどが乳幼児期から定期補充療法を開始されており、さらに、定期補充療法が一般的でなかった時期に出生した青年期以降の患者さんにおいても定期補充療法をおこなう割合が増加しています。青年期以降の重症血友病患者さんでは、すでに標的関節や血友病性関節症があるにも関わらず、出血回数の減少と関節症の進行抑制を目的に定期補充療法を開始している患者が多くなっていることが示唆されました。

中等症・軽症の患者さんでは、出血回数が多い、あるいは関節の状態が悪化している患者さんが、重症患者さんに比較すると遅い年齢から定期補充療法を導入していることが示されました。中等症や軽症でも頻度は少ないものの標的関節や血友病性関節症のある患者さんが存在するため、出血の状況や関節の状態により定期補充療法の導入を含めた何らかの

治療介入が必要と考えられました。

重症血友病患者さんの関節内出血の減少に関与する要因として、年齢が低いことと、定期補充療法の遵守率が高いことが示されました。とくに、今回の調査では、重症血友病患者さんにおいて定期補充療法の遵守率が標的関節や年間関節内出血の減少に極めて重要であることが示されました。年齢による交絡も勘案し、0-19 歳、20-39 歳、40-59 歳、60 歳以上の年齢層別にも検討しましたが、全ての年代層で遵守率が高いことが標的関節の出現の抑制と関節内出血回数の減少に寄与していることが示されました。定期補充療法をおこなっている重症血友病の患者さんでは、定期補充療法の遵守率を高めることが重要であることが示唆されました。

定期補充療法の遵守率は小児では高く保たれておりますが、16 歳以降の青年期にいったん遵守率が低下し、40 歳以降の壮年期からは再度上昇する傾向が認められました。思春期における定期補充療法の遵守率の維持が今後の課題であると考えられました。また、全ての年代層において同居人がいないことが遵守率低下の要因であることがわかりました。若年者で父母の管理下で輸注が行われていることが多い場合には遵守率は高くなり、患者が進学や就職のために一人暮らしをすることが遵守率低下の原因となることが示唆されました。青年期以降でも一人暮らしが遵守率の低下に繋がっており、一人暮らしによる生活の不安定さが遵守率低下の要因となっている可能性が考えられました。

さらに今回の検討では、血友病 B で半減期延長製剤を用いている患者さんの方が従来製剤を用いている患者さんよりも定期補充療法の遵守率が有意に高い結果となりました。今後、様々な種類の半減期延長製剤が使用できる時代となり、定期補充療法の注射回数を減らすことができるようになるため、さらなる定期補充療法の遵守率の改善が期待されます。

今回の検討で、定期的に運動している群で定期補充療法を受けている割合が有意に高い結果が得られたのは 60 歳以上のみでした。他の年齢層で運動と定期補充療法に有意な関係が認められなかった理由として、ほとんどの年齢層で運動に関わらず定期補充療法をしている割合が多いためと考えられました。

世界血友病連盟 (WFH) とアメリカ血友病財団 (NHF) は出血のリスクにもとづいて、血友病患者さんに推奨するスポーツの種目をカテゴリー分類しています。今回の検討で 20 歳未満の定期補充療法を行っている患者さんにおいて、出血リスクのあるスポーツをしている患者さんでは、血友病患者さんに推奨されるスポーツをしている患者さんに比較して、有意に関節内出血が多い結果が得られました。今回の調査では、格闘技やラグビーなどのカテゴリー 3 のスポーツをしている患者さんはほとんどいなかったため、カテゴリー 2 と 3 の患者さんをまとめて、カテゴリー 1 の患者さんと関節内出血の回数を比較しました。その結果、サッカーやバスケットボールなどのカテゴリー 2 あるいは格闘技やラグビーなどのカテゴリー 3 のスポーツをしている患者さんのほうが、水泳やウォーキングなどカテゴリー 1 のスポーツをしている患者さんに比較して関節内出血が有意に多かったという結果でした。20 歳未満の患者さんがスポーツを選択する場合、定期補充療法をしていても、出血リスクのあ

るスポーツよりも血友病患者さんに推奨されるスポーツを選択したほうが関節内出血のリスクが少ない事が確認されました。出血リスクのあるスポーツを行う場合には個々の患者さんにおいて、関節内出血の有無を定期的に確認していく必要があると考えられます。

また、小児の体育の授業参加について、平成 19 年の調査ではすべての体育に参加しているのは全体の約 45%であったのに対して、今回の調査では約 8 割の患者さんが種目の制限なく、すべての体育に参加している状況が明らかになりました。小児血友病患者さんの活動性の向上が確認されました。

本調査の結果により定期補充療法の遵守率が関節内出血や関節症の発症抑制に極めて重要であることが明らかになりました。そのため、患者、医療者ともに出血予防や関節保護のために定期補充療法のアドヒアランスが極めて重要であることを認識する必要があると考えられました。

E 身体機能について

1. はじめに

身体の状態を良好に保つためには運動が欠かせないことは言うまでもないことです。

血液凝固異常症患者さんは出血の危険や血友病性関節症による身体機能障害などから、スポーツの参加はもちろん仕事や日常生活動作をも大きく制限されてきました。しかし、近年の薬剤や治療方法の進歩によりスポーツの参加が広がり、危険が高いと避けられてきた種目も選ばれるようになっていたり、体育の授業に制限なく参加している割合が10年で49%から79%に増えていることを平成28年度の本調査で報告しました。

血液凝固異常症患者さんの身体活動量が高まるということは、筋力強化や柔軟性向上などの変化をもたらし、出血しにくい身体になることも期待されます。そして、様々な活動への参加の機会が増えることは、QOLが向上していると言えるのではないのでしょうか。

平成28年に行った調査には国際標準化身体活動質問票 (International Physical Activity Questionnaire: IPAQ) も含んでおり、1週間当たりの身体活動量などを推計することができます。そこで、血液凝固異常症患者さんの身体活動量と血液凝固異常症に関連する項目の関連性をみることで、身体活動に影響する要因を検討しました。

2. IPAQ とは

強度別の身体活動を1週間に行っている時間から1週当たりの合計身体活動量を推計するもので、単位はMETs*min/weekになります。国際比較にも使えるよう、世界統一基準になっています。METsとは静かに座っている状態を1とし、活動や運動の種類ごとにその何倍のエネルギーが必要なのかを数値化したもので、入浴なら1.5、一般的な掃除なら3.5、ジョギングなら7.0のように活動ごとに決まっています。

数値が大きいほど活動量が高いということになりますが、習慣的に行っている運動や歩行を評価するため、家事や身の回り動作での活動までは含まれません。定期的運動などの意識的な身体活動をどれだけ行われるかを評価しています。

わが国のある病院職員(35歳以上65歳未満の男性58人、女性67人)を対象とした調査では、中央値で男性558METs*min/week、女性375METs*min/weekだった報告があります。厚生労働省は成人の運動量として1380METs*min/weekのエクササイズ(毎日1時間歩く活動量に相当)を推奨しております。

3. 検討結果

3-1. 身体活動量

年代別の活動の状況(週当たりの実施時間)を表E-1に示します。強い身体活動とは、身体的にきついと感じ、かなり呼吸の乱れるような活動で、中程度の身体活動とは、身体的にやや負荷がかかり、少し息がはずむような活動です。

なお定期的に運動や歩行を行わない場合“0”となり平均や中央値が非常に小さくなるため、

この表は定期的に活動をしていると回答した者のみから算出した値です。0-9 歳では強度の区別がつきにくく、回答者も本人以外が多いと予想されるため参考値と考えられます。

強い身体活動は 10-19 歳で半数以上が行っていますが、年代が上がるとともにその割合は下がっています。10-19 歳の強い身体活動といえは部活動や学校活動などのスポーツが多いと予測され、この世代では積極的にスポーツに取り組んでいる状況がわかります。

歩行に関しては 1 日に 10 分以上歩く場合を対象として歩行時間を尋ねているため、歩行時間を回答しない回答者（例：10-19 歳では 121 人中 97 人が歩行時間を回答しており、残りの 24 人）は 1 日に 10 分歩いていないことになります。いずれの世代でも歩いている群は 1 日平均 40 分以上歩いていることが判ります。

表 E-1 年代別の身体活動と歩行の実施時間

年齢	全 人 数	週あたり強い身体活動の 実施時間（分）			週あたり中等度身体活動の 実施時間（分）			週あたり歩行の 実施時間（分）		
		人数	平均 (SD)	中央値	人数	平均 (SD)	中央値	人数	平均 (SD)	中央値
0-9 歳	109	25	79.2 (37.1)	120.0	75	370.5 (439.8)	180.0	84	280.8 (274.2)	210.0
10-19 歳	121	66	512.0 (454.9)	360.0	76	419.5 (400.6)	300.0	97	399.3 (419.7)	300.0
20-29 歳	63	15	368.9 (735.6)	80.0	23	742.2 (984.4)	300.0	50	699.1 (836.9)	300.0
30-39 歳	86	20	342.0 (501.9)	165.0	28	397.9 (504.9)	180.0	54	385.6 (399.6)	195.0
40-49 歳	155	28	352.3 (574.9)	180.0	40	401.9 (527.9)	150.0	82	530.5 (845.2)	180.0
50-59 歳	117	8	81.3 (60.8)	60.0	21	374.6 (544.4)	120.0	63	369.2 (427.2)	180.0
60-69 歳	88	7	278.6 (199.5)	240.0	7	202.9 (213.5)	75.0	44	282.5 (387.7)	190.0
70 歳以上	32	5	184.0 (202.2)	120.0	3	560.0 (34.6)	540.0	17	293.1 (335.4)	120.0

全人数：身体活動実施を問わず各年代の全人数 人数：各活動強度を実施している人数

次に IPAQ に基づいて合計身体活動量を算出しました。IPAQ は 18 歳から 65 歳において信頼性・妥当性が認められているため、この年齢で検討しました。

なお定期的に活動をしていない人も含めた全体の平均は 1730.5METs*min/week、中央値は 480.0METs*min/week でした。

何らかの身体活動をしていると回答した人について年代別の値を表 E-2 に示します。正規分布していないため中央値から考えると厚生労働省の推奨する 1380METs*min/week を超えていたのは 29 歳以下で、30 歳以上ではこの推奨値を下回っており、たとえ定期的に身体活動をしていても十分とは言えないことが示唆されます。

表 E-2 年代別合計身体活動量 (METs*min/week)

年齢	全人数	人数	平均	標準偏差	中央値
18-19 歳	27	24	3882.9	5252.7	1695
20-29 歳	63	53	4220.4	6920.9	1920
30-39 歳	86	63	2542.3	3511.4	899
40-49 歳	158	95	3102.2	5368.3	990
50-59 歳	117	70	1597.5	2228.6	720
60-65 歳	60	32	1421.3	1489.1	990

全人数：身体活動の実施に関わらず各年代の全人数

人数：定期的身体活動をしている人数

合計身体活動量と年齢・BMI・定期補充療法の開始年齢・定期補充療法の遵守率・日常生活動作（ADL）の相関（Spearman 相関分析）を示したのが表 E-3 です。

合計身体活動量は年齢が上がるほど低く ($p<0.001, r=-0.199$)、定期補充療法が早く開始されるほど高くなっていました ($p=0.003, r=-0.200$)。また、ADL 得点（高得点ほど身の回り動作に制限がない）とは正の相関をしていました ($p<0.001, r=0.281$)。

定期補充療法を行っている人に開始理由を尋ねた設問で「運動やスポーツのため」を選んだ人の合計身体活動量の平均は 4241.5METs*min/week、選ばなかった人の平均は 1592.1 METs*min/week で、定期的に身体活動をしている人の中で定期補充療法開始の理由に運動やスポーツを挙げた人は合計身体活動量が有意に高くなっていました ($p<0.001$)。また、定期補充療法を行っている人で開始して良かったと思う点をお尋ねした設問で「スポーツを含め、活動の範囲が広がった」を選んだ人の合計身体活動量は 3588.5 METs*min/week、選ばなかった人は 1435.8 METs*min/week でした。両者には有意差があり ($p<0.001$)、定期補充療法開始後に活動範囲が広がったと感じている人は、実際の身体活動量も高いことが判ります。

これらのことから身体活動を広げるためには定期補充療法が重要と言えるのではないのでしょうか。今回の調査では定期補充療法の遵守率も尋ねていますが、低くても 80%近い

めか遵守率の違いによる身体活動の差は見いだせませんでした。

各年代において治療背景が異なり定期補充療法以外の要因も影響してはいますが、定期補充療法を早くから開始すれば、関節機能や ADL 能力が保てスポーツ参加や身体活動が広がると考えられます。

表 E-3 合計身体活動量と年齢・BMI・定期補充療法の開始年齢・定期補充療法の遵守率・日常生活動作

		年齢	BMI	開始年齢	遵守率	ADL	身体活動
年齢	相関係数	1.000	0.050	0.747	0.235	-0.525	-0.199
	有意確率		0.261	0.000	0.000	0.000	0.000
	n	513	512	332	318	513	335
BMI	相関係数	0.050	1.000	0.016	-0.079	-0.023	-0.002
	有意確率	0.261		0.776	0.159	0.609	0.974
	n	512	512	331	317	512	334
開始年齢	相関係数	0.747	0.016	1.000	0.112	-0.488	-0.200
	有意確率	0.000	0.776		0.052	0.000	0.003
	n	332	331	332	300	332	220
遵守率	相関係数	0.235	-0.079	0.112	1.000	-0.194	-0.115
	有意確率	0.000	0.159	0.052		0.001	0.093
	n	318	317	300	318	318	214
ADL	相関係数	-0.525	-0.023	-0.488	-0.194	1.000	0.281
	有意確率	0.000	0.609	0.000	0.001		0.000
	n	513	512	332	318	513	335
身体活動	相関係数	-0.199	-0.002	-0.200	-0.115	0.281	1.000
	有意確率	0.000	0.974	0.003	0.093	0.000	
	n	335	334	220	214	335	335

続いて、合計身体活動量が厚生労働省の推奨する 1380METs*min/week 以上の群と未満の群について、年齢、BMI、重症度（重症と中等症・軽症の 2 群）、HCV の有無、HIV の有無、定期補充療法施行の有無、インヒビターの有無、整形外科受診歴の有無、リハビリ科受診歴の有無、関節内出血回数（関節出血なしに対して）についてロジスティック回帰分析を行った結果が表 E-4 です。

表 E-4 合計身体活動の推奨値に対するロジスティック回帰分析

項目		オッズ比(95%信頼区間)	p 値
年齢 (1 上昇ごと)		0.98 (0.95-1.01)	0.108
BMI (1 上昇ごと)		1.06 (0.98-1.14)	0.133
重症度 (重症 vs 軽症・中等症)		0.83 (0.47-1.46)	0.514
HCV		0.76 (0.35-1.67)	0.495
HIV		0.81 (0.45-1.46)	0.477
定期補充療法施行		0.63 (0.35-1.13)	0.120
インヒビターあり		2.90 (0.72-11.57)	0.133
整形外科受診		0.88 (0.52-1.51)	0.646
リハビリ科受診		0.69 (0.31-1.54)	0.366
関節内出血	5 回未満	1.08 (0.58-2.01)	0.800
(出血なしに対して)	5-19 回	0.55 (0.29-1.05)	0.069
	20 回以上	0.26 (0.11-0.60)*	0.002

年間 20 回以上の関節内出血が有意な項目として挙がりました。身体活動量を高めるためには治療の基本ともいえる出血回数を減らすことが最も重要であることが示唆されます。

3-2. 小中学生・高校生の身体活動量

IPAQ の信頼性・妥当性は 18 歳以上で確認されており、それ以下の年代では推奨されている身体活動量の単位が異なるため小学生・中学生・高校生に相当する年代別に身体活動実施時間を表 E-5 まとめました。

表 E-5 小中学生・高校生における週あたりの身体活動実施時

年 齢	人 数	週あたり強い身体活動の			週あたり中等度身体活動の			週あたり歩行の		
		実施時間（分）			実施時間（分）			実施時間（分）		
		人数	平均 (SD)	中央値	人数	平均 (SD)	中央値	人数	平均 (SD)	中央値
小学生	73	31	271.0 (277.5)	120.0	57	319.5 (376.2)	150.0	64	252.9 (234.6)	210.0
中学生	39	22	454.1 (308.5)	390.0	27	440.3 (470.9)	360.0	34	411.5 (363.7)	300.0
高校生	41	26	616.2 (510.1)	555.0	21	530.0 (412.8)	412.8	30	450.3 (428.2)	360.0

小学生：7-12 歳 中学生：13-15 歳 高校生：16-18 歳

世界保健機関（WHO）による健康のための身体活動に関する国際勧告では、5-17 歳に分類される子供・未成年者は 1 日当たり 60 分の中～高強度の身体活動を毎日行うことでさらなる健康効果が期待できるとされています。そこで強い身体活動と中等度の身体活動の実施時間の合計を計算したところ 13 歳以上で身体活動量がこの勧告を上回っており、定期的に運動などを行っている学生は WHO の推奨レベルにまで身体活動が実施できていることが示されました。

この年代の体育の授業参加割合が高まってきていることは述べましたが、体育の授業の参加状況（すべて参加、一部制限して参加、すべて見学）と日常生活動作の中で、第一ボタンの着脱、歩行、床からの立ち上がり、しゃがみ動作、坂道歩行、階段昇降の間に有意な相関がありました。ここに挙げた日常生活動作の多くが下肢機能によるもので、下肢機能が制限されなければ体育の参加が制限されないのではないかと考えられます。

3-3. スポーツの種目

今回の調査では血友病患者さんが取り組むスポーツの種目を尋ねており、表 E-6 のように多彩になっていました。

表 E-6 過去 1 年間で定期的に行ったスポーツ種目

種 目	人数
水泳・水中歩行	71
サッカー・フットサル	28
ジョギング・ランニング・マラソン	21
ウォーキング、ゴルフ、テニス、野球	15
ジム	12
卓球	9
筋トレ	7
バドミントン、バレーボール	6
バスケット	5
体操、ボーリング、自転車	4
剣道、スノーボード、ダンス、縄跳び、陸上	3
スキー、ソフトボール、弓道、ドッジボール、ダーツ、ラジオ体操	2

※以下は回答者 1 名の種目

アメリカンフットボール、運動会、エアロバイク、駅伝、お遊戯、カイトボード、かけっこ、グランドゴルフ、車いすマラソン、ゲートボール、社交ダンス、水球、打放し、トランポリン、ハイキング、ハンドボール、風船バレー、フライングディスク、プロレーシングドライバー、ほぼすべての過度でない（ボクシングなど）スポーツ、床運動、ヨット、ライフル、

レクリエーションボッチャ、老人体操、和太鼓、楽器（ドラム）、筋トレ、車いすハンドボール、合気道、遊び、弓道、サイクリング

アメリカ血友病財団はスポーツの種目を出血の危険性などから「血液凝固異常症患者にも推奨される」「利益がリスクより高い」「リスクが利益より高い」の3群に分類しています。3-1で身体活動に出血回数が影響していたため、実際に行われているスポーツの種目と出血回数に何か関係があるのか検討しました。

スポーツの実施状況を「定期的に実施していない」「推奨される種目を行っている」「リスクのある種目を行っている」の3群にわけ、関節内出血回数との関連について年代別にまとめた結果が表 E-7 です。

表 E-7 スポーツの実施状況と出血回数

年齢	スポーツ種目	関節内出血			合 計	p 値
		5 回未満	5-19 回	20 回以上		
20 歳未満	実施していない	70	5	0	75	0.045
	推奨される	69	5	0	74	
	リスクあり	41	9	2	57	
20-39 歳	実施していない	65	24	17	106	0.447
	推奨される	15	5	2	22	
	リスクあり	10	5	0	15	
40-59 歳	実施していない	98	66	50	214	0.209
	推奨される	15	15	6	36	
	リスクあり	9	1	4	14	
60 歳以上	実施していない	52	28	13	93	0.06
	推奨される	18	2	0	20	
	リスクあり	3	1	0	4	
全年齢	実施していない	290	123	80	493	<0.001
	推奨される	117	27	8	152	
	リスクあり	69	16	5	90	
合 計		476	166	93	735	

推奨される：血液凝固異常症患者にも推奨される種目を行っている

リスクあり：「利益がリスクより高い種目」と「リスクが利益よりも高い種目」を行っている合計

スポーツの実施状況に関わらず 20 歳未満から 60 歳以上まで年代別の 4 群間で関節内出血回数を比較したところ、有意差があり ($p<0.001$)、20 歳未満の出血回数が少なくなっていました。年代が上がるとともに、定期的に運動をしていなくても出血回数が多くなっています。

定期的に運動をしている割合は、年間関節内出血 5 回未満群で 39.1%、5-19 回群で 25.9%、20 回以上群で 14.0%でした。この中で年間 20 回以上出血していながらも定期的に運動をしている人は、スポーツを行う際に何らかの対策をとる必要があるのではないのでしょうか。

血液凝固異常症の有無に関わらずスポーツを行う割合は若年の方が高く、激しい種目を選択する割合も若年の方が高いと考えられます。さらに、血友病の治療背景は年齢により大きく異なっており、種目の選択を含めたスポーツの取り組みに年齢は大きく影響します。こうしたことから、年代別に年間関節内出血を 5 回以上する確率を推奨される種目を行っている群を 1 として、定期的に運動を実施していない群とリスクのある種目を行っている群のオッズ比をまとめた結果が表 E-8 です。

表 E-8 年代別の年間関節内出血 5 回以上に対するスポーツ実施状況のオッズ比

年齢	スポーツ種目	オッズ比 (95%信頼区間)	p 値
20 歳未満	実施していない	0.99 (0.27-3.56)	0.982
	推奨される	1	
	リスクあり	3.70 (1.20-11.41)*	0.023
20-39 歳	実施していない	1.35 (0.51-3.60)	0.546
	推奨される	1	
	リスクあり	1.07 (0.26-4.34)	0.923
40-59 歳	実施していない	0.85 (0.41-1.73)	0.645
	推奨される	1	
	リスクあり	0.40 (0.11-1.43)	0.156
60 歳以上	実施していない	7.10 (1.56-32.35)*	0.011
	推奨される	1	
	リスクあり	3.00 (0.20-44.36)	0.424

20 歳未満のリスクのある種目を行っている群と 60 歳以上でスポーツを行っていない群が同年代の推奨される種目を行っている群よりも 5 回以上出血する割合が有意に高くなっており、20-59 歳の患者さんではスポーツの実施状況と関節内出血に有意な関連はみられませんでした。60 歳以上では推奨される種目を行っている患者さんに対し運動を実施していない患者さんが 7 倍以上の確率で 5 回以上出血していることとなりますが、この年代では関節症が進行している患者さんも多く、スポーツで出血するのではなく、出血回数が多く関

節の状態も悪いためにスポーツが行えていないと推察されます。この年代でスポーツに取り組んでいる患者さんは、出血回数も少なく関節の状態も保たれているからこそ定期的にスポーツに取り組んでいると言えます。

20 歳未満では推奨される種目に比べリスクのある種目を行っている患者さんの年間 5 回以上関節内出血をする確率が 3 倍以上有意に高くなっていました。同様の検討を関節出血があるかないかで行ったところ、すべての年代でスポーツの実施状況では有意な差はみられませんでした。20 歳未満でリスクのある種目を行っている患者さんは関節内出血がある傾向にありました ($p=0.053$)。

20 歳未満の患者さんでは多くが関節症変化はないかあっても軽微です。またスポーツの実施状況に関わらず他の年代よりも関節内出血の回数も少なくなっており、他の年代よりスポーツの実施状況と出血回数の関連性が強いと考えられます。今回このような年代でも、リスクのある種目を行っている患者さんは関節内出血をする確率が高くなっていました。このことはとても重要なことであり、スポーツの種目選択に際しては種目ごとのリスクを十分に理解し、リスクの高い種目を選択する場合は何らかの対策が必要だと言えます。一方、推奨される種目で出血するような場合にも対策が必要です。具体的には、補充療法の再検討と運動方法の再検討が行えるのではないのでしょうか。補充療法に関して、補充量はもちろん、運動のパターンに合わせた補充の工夫などを検討する必要があります。運動方法に関しては、十分な準備運動・事前のストレッチや運動後のアイシングやケアを行うことが重要ですが、出血状況や関節の状態によっては種目の変更が必要にあることもあります。

20 歳から 59 歳ではスポーツの実施状況と関節出血の関係はみられませんでした。成人以降のスポーツは多くの場合趣味活動としての取り組みが多いのに対し、学生時代は部活など競技性の要素が高いことが多く、同じ種目でも学生時代の方がより高度に取り組むことが影響しているかもしれません。また、この世代では出血回数が多い、関節の状態が悪いなどの理由でスポーツを行っていない患者さんもあります。こうした要因がスポーツの実施状況と関節出血の関連性を不明確にしているとも考えられます。

近年特に若い世代の体育やスポーツの参加が拡大していることは QOL の向上としては望ましい事ではありますが、依然十分に注意しながら取り組まなくてはならないと言えます。

4. さいごに

血液凝固異常症患者さんでは、出血の危険や関節障害などから身体活動が制限されることがあります。そこで身体活動量が多いということは身体制限が少ないと考え身体活動量に注目して分析しました。

今回の調査では母集団（国内の血友病患者さん全体）より重症の患者さんの割合が多く、20 歳～50 歳までの患者さんが少なくなっております。重症の患者さんが多ければ、出血や血友病性関節症の問題から身体活動を制限されている患者さんの割合が多くなり、全体の

身体活動量が低くなっている可能性があります。IPAQ の参考として挙げた病院職員の調査は、虚血性心疾患・脳血管障害・糖尿病の既往のない健康な勤労者を対象とした調査で、男性の中央値が 558METs*min/week でした。今回の調査での 18 歳から 65 歳までの合計身体活動量の中央値は 480METs*min/week でしたが、国内の血友病患者さん全体では両者の差はより小さくなる可能性があります。しかし、30 歳以上では何らかの身体活動を定期的に行っている患者さんでも厚生労働省の推奨するレベルには至っていません。定期的な運動でも出血しにくい身体にすることが可能ですので、身体活動をより高める取り組みも必要と考えられます。

定期補充療法に関して、今回の調査では 75%ほどが行っていました。定期補充療法の施行と身体活動量の関係は重症度や治療背景、年齢をはじめとする様々な要因が影響するため一概には言えませんが、定期補充療法開始の理由に運動やスポーツを挙げた患者さんでは身体活動量が有意に高くなっていました。また、定期補充療法を行っている患者さんの 4 割ほどが定期補充療法を開始してスポーツを含め活動の範囲が広がったと実感しており、その身体活動量も高くなっていました。また、合計身体活動量を推奨レベルに到達しているかどうかで分けた場合、年間 20 回以上の関節内出血が影響する要因として挙がりました。十分な身体活動を行うためには出血回数を減らすことが重要で、定期補充療法は身体活動拡大の一助となると考えられます。

スポーツの種目に関しては 20 歳未満でリスクのある種目を定期的に取り組んでいる患者さんは年間関節内出血が多くなっていました。身体活動の中でも激しい動きを伴う場合は、定期補充療法を単に行うのみでなく、それが適切なタイミングや量で行われているかを今一度見直し、運動を行う前後の身体ケアも行うことが重要です。こうした取り組みを行っても関節内出血が減少しない場合は種目変更も選択肢と考えることが重要です。

国立研究開発法人日本医療研究開発機構

感染症実用化研究事業 エイズ対策実用化研究事業

「血友病とその治療に伴う種々の合併症克服に関する研究（研究代表者：大森司）」

分担研究「血液凝固異常症の QOL に関する研究」 平成 29 年度調査報告書

発刊日 平成 30 年 3 月

発 刊 血液凝固異常症 QOL 調査委員会 事務局

（東京大学医科学研究所附属病院 関節外科内）

〒108-8639 東京都港区白金台 4-6-1

電話 03-3443-8111 (内線 75035)

FAX 03-6409-2402

編 集 東京大学医科学研究所附属病院 関節外科 竹谷英之

編集協力 血液凝固異常症 QOL 調査委員（五十音順）

大平勝美、伊賀陽子、小島賢一、後藤美和、瀧正志、長江千愛、

野島正寛、牧野健一郎、松本剛史、宮崎菜穂子、森戸克則、和田育子
