

I. 血友病患者 QOL 調査結果の総括と提言

— 総括と提言 —

前回のアンケート調査結果より、出血抑制治療の標準化によって出血のコントロールが可能になっている反面、血友病性関節症の慢性疼痛、特に足関節の疼痛がいまだに患者さんの生活の質（QOL）を低下させる要因であることが明らかになりました。その結果をもとに、今回のアンケート調査では血友病性関節症（特に足関節）の実態を日本整形外科学会・日本足の外科学会足部足関節評価質問票（SAFE-Q）を用いて評価し、さらに疼痛管理として鎮痛薬の使用状況、装具やサポーターの使用状況、そして私たちの生活を一変させた新型コロナウイルス感染症が及ぼした影響に関して、抑うつ状態をPHQ-9で評価し、新型コロナウイルス感染症の罹患状況やワクチンの接種状況についても調査を行いました。その結果をまとめ、患者さんの背景や身体・社会状況、治療、心理、身体機能に関する各項目に分けて調査結果と考察・提言を報告しました。今回のQOL調査はアンケート調査の回収率を上げるために、Web調査と郵送回収を併用した結果、総回答数734件、有効回答数714件であり、令和2年度のQOL調査に比較して多くの患者さんにアンケートに回答いただくことができました。解析対象となった患者さんは、血友病A 84.2%、血友病B 15.7%であり、重症度別では、重症63.0%、中等症21.1%、軽症10.4%でした。インヒビターに関しては76.3%が保有歴がありませんでした。平均年齢は40.7歳（最年少:0歳・最高齢:82歳）で、年齢は40～50歳代の患者さんが4割程度で多くを占めました。HIV感染者は27%、HCV感染症は約半数で感染歴を認めましたがその大部分が治癒したと回答していました。本アンケート回答者の60.6%がブロック拠点病院に通院しており、27.5%が地域中核病院に通院していたことは今回の特徴の1つであり、血友病診療連携システムが少しずつ前に進んできた証拠ではないでしょうか。

今回のアンケート調査では、出血抑制治療をおこなっている患者さんは血友病A全体では77.3%（そのうちの63%が凝固因子製剤の定期補充療法、37%がnon-factor製剤の定期投与）、血友病B全体では75.9%が出血抑制治療（そのうちの96.4%が凝固因子製剤の定期補充療法）を行なっていました。重症血友病のみに限定すると、無回答を除いた重症血友病Aでは96.8%が出血抑制治療をおこなっており（そのうちの59%が凝固因子製剤の定期補充療法、38.9%がnon-factor製剤の定期投与）、重症血友病Bでは96.2%が出血抑制治療（そのうちの96.2%が凝固因子製剤の定期補充療法）を行なっていました。なお、今回の調査におけるnon-factor製剤は治験症例を除き、そのほとんどがエミシズマブ（ヘムライブラ®）ですが、報告書内の記載はnon-factor製剤に統一させていただきます。重症血友病では96%の患者さんが出血抑制治療を行なっており、我が国においても重症血友病では出血抑制治療が標準的な治療となっていることを改めて確認できました。血友病Aでは2018年以降、インヒビターの有無に関わらず、皮下注射製剤のnon-factor製剤の定期投与で出血抑制が可能となりましたが、今回の調査では血友病Aで出血抑制治療をしている患者さんの約4割がnon-factor製剤を使用しており、前回のQOL調査と比較するとnon-factor製剤を使用して出血予防をしている患者さんが増えていることが分かります。凝固因子製剤を用いた定期補充療法の投与頻度は血友病Aでは週2回、血友病Bでは週1回が半数を占めていました。定期補充療法をおこなっている患者さんで、半減期延長製剤の使用率は、血友病Aで53.8%であったのに対し、血友

病 B では 79.5%が半減期延長製剤を使用しており、半減期の延長率が高い血友病 B では半減期延長製剤が定期補充療法の主流を占めていることが確認されました。Non-factor 製剤の投与頻度は 2 週に 1 回が 56.5%と半分を占めていました。今回の調査では中等症の患者さんも多くの方が定期補充療法をおこなっていることが分かりました。出血時補充療法をしている患者さんのなかには 1 年で 25 回～100 回以上も出血をしている患者さんもいたため、出血抑制治療の導入を積極的に推奨していく必要があります。最近 6 ヶ月の関節内出血の回数、関節外出血の回数に関して、6 割弱の患者さんが出血ゼロを達成できていましたが、人数は少ないものの、いまだに多くの関節内出血、関節外出血を生じている患者さんもいて、今後の課題と考えられました。関節出血の多い関節、標的関節は足関節が最多でした。最近 6 ヶ月の関節痛に関しては、約半数の患者さんが関節の疼痛を自覚していることが確認できました。疼痛を自覚する関節も足関節が最多でした。足関節に疼痛を自覚している患者さんのうち約半数（右足関節は 45.8%、左足関節は 47.5%）の患者さんは疼痛を毎日自覚していました。疼痛に対する対策が患者さんの QOL の改善には必須であると考えられました。今回の調査でも、足関節出血ならびに慢性疼痛が QOL を低下させている要因の一つであることが再度認識されました。

疼痛に対する患者さんの対応は『取りあえず血液製剤を投与する』が約半数を占めました。『取りあえず消炎鎮痛剤を投与する』が 13.7%、『血液製剤を投与し、消炎鎮痛薬を服用する』が 12.5%でした。『出血や関節痛を感じることは全くないので何もしない』と回答した人は 20 歳以下で最多であったものの、その割合は 33%に過ぎず、6 割以上の患者さんが何らかの出血や疼痛を抱えていることが示唆されました。疼痛時に凝固因子製剤を投与すると回答した割合が、non-factor 製剤の定期投与を行っている群で 44%であり、凝固因子製剤の定期補充療法を行っている群と比較すると明らかにその割合が低かったです。Non-factor 製剤を使用している症例において、関節痛に対して凝固因子製剤の追加投与が選択されないことが多い実態が明らかとなりました。その原因として、特に小児例では、経静脈投与の凝固因子製剤を使用した経験がなく、家庭での静脈輸注に慣れていないことが推察され、出血への早期対応ができていない可能性が影響していると考えられました。適切な出血時の対処に関する教育、静脈注射の指導などの課題があることが推察されました。

消炎鎮痛薬の入手方法は全体の回答では、病院で処方されたもののみを使用する人が 79%、市販の消炎鎮痛剤を使用する人が 16%でした。年齢別にみると、61 歳以上の高齢層では市販の消炎鎮痛薬を使用している割合が 4%と低かったですが、20 歳以下の若年層では 25%程度も存在しており、若年では病院で処方される以上の消炎鎮痛薬のニーズが存在する可能性が示されました。関節の痛みを主治医に訴えた場合に消炎鎮痛薬を処方してくれるかという質問に 10.4%では処方してくれないという回答も見られました。市販の消炎鎮痛薬を使用している患者さんの割合は、ブロック拠点病院で 11%、地域中核病院で 25%、それ以外の医療機関で 30%であり、痛みを訴えても消炎鎮痛薬の処方がなされない施設間格差が示唆されました。特に若年層では、消炎鎮痛薬が処方されない場合には市販薬を使用している実態があるため、各施設間での連携や、QOL を考慮した消炎鎮痛薬の処方に対する医療者の意思統一、あるいは消炎鎮痛薬の処方に関して何らかの指針が求められます。外用の消炎鎮痛薬は 63.5%、内服薬・座薬の消炎鎮痛薬は

40.3%で使用されていました。年齢別に解析すると、外用の消炎鎮痛薬は20歳以下で5割程度、61歳以上では7割程度の方が使用しており、内服薬・座薬は20歳以下で1割程度、61歳以上では5割程度の方が使用していると回答されていました。年齢、血友病の重症度、現在の血友病に関する治療選択、HIVの有無に関わらず、血友病患者さんは消炎鎮痛薬の使用を考慮する Numerical Rating Scale (NRS) が平均5程度で消炎鎮痛薬の使用を考慮することが判明しました。

鎮痛薬使用の頻度として、週1回以上消炎鎮痛薬を使用する割合が3分の1程度を占め、年齢が上がるにつれ消炎鎮痛薬の使用頻度が高い傾向を認めました。また、HIV感染症の有無で比較するとHIV感染者が消炎鎮痛薬を使用する頻度が高く、より注意深いケアが必要と考えられます。

消炎鎮痛薬の効果に関する満足度は、満足・ほぼ満足が合計で44.8%、普通が42.0%、不満・やや不満が8.8%でした。不満・やや不満と回答する割合は若年程少なく、20歳以下では2%、61歳以上では12%であり、この割合は30歳以上で増加することが確認されました。HIV感染の有無で比較すると、HIV感染者は不満・やや不満と回答した割合が13.6%で、HIV非感染者では6.5%でした。HIV感染者では消炎鎮痛薬の使用頻度が高いにも関わらずその効果に満足していない割合が高く、必要性に添った剤型や用量で応じていく必要があります。

消炎鎮痛薬の使用に抵抗ありと回答されたのは、全体の10%程度に止まりました。消炎鎮痛薬の使用に関しては個々の症例に対する医療者の関わり方が影響すると考えられ、各症例において適切に相談していく必要があります。

心理の面では、PHQ-9を使用して、様々な側面から血友病患者さんの抑うつ傾向とその特徴について検討しました。結果として、全体として抑うつ傾向が最低点の0点を示した人が4割、本人回答に限定すれば1/4は最低点であったものの、逆に16%は10点以上の高い抑うつ傾向を示しました。血友病患者さんの特徴をみると、約1/4は最も抑うつ傾向が少ない群になりましたが、一方で7人に1人が中程度以上のうつ状態に分類されたこととなります。多変量解析によれば、重症者や血友病A、HIV感染者であることは抑うつの傾向になりやすいのでより注意が必要です。HIVに感染している状態下では日常生活での困難をより感じやすく、抑うつの傾向があり、HIV感染者の5人に1人が中程度以上のうつ状態という結果になりました。また出血の多さは関節・関節外にかかわらず抑うつ傾向を上げますが、今回は関節外出血の影響がより強くみられました。関節痛の回数もPHQ-9得点に大きな影響を与えています。なお、PHQ-9の結果は精神神経系疾患の既往歴、治療中の疾患と有意な相関があり、SAFE-Qの各項目得点とも有意な相関がありました。

PHQ-9得点は、学生生徒<定年後<正規職員<(就労者全般)<非正規職員<無職求職となり、無職者・求職者が最も抑うつ傾向が高くなりました。生活面では独居者や同居配偶者がいない人に抑うつ傾向が強く見られました。

年齢別にPHQ-9のデータをみると50代、特に50代前半でPHQ-9得点が有意に高いことがわかりました。その世代に無職者や求職者の比率が高いこと、HIV感染者の比率が高いことが要因の二つですが、就業者に限定して集計しても同じ結果がでることから、例えば、親との同居で支援や介護を必要とされ始

める年代であることや、自分自身も身体的にも関節痛を最も感じている年代であるなどが要因として考えられ、就労でも介護でも痛みが負担を大きくさせ、抑うつ傾向の肥大につながっていることが考えられます。

新型コロナウイルス感染症の流行の影響からは活動性低下や行動制限を感じた者ほど抑うつの的になったことがわかりました。血友病の治療においても活動・行動を制限することはやむを得ない場合も多いと思われませんが、必要最低限にすることが望ましいと考えられます。また社会参加を促し、支援することは抑うつを防止するために重要です。配偶者を得ることも抑うつ防止に大切なこともわかりました。全体に年齢が上がってきたことで、生活習慣病のリスクも上がっていますが、体重が増えると抑うつ傾向も大きくなりますので、運動習慣のない血友病患者さんにも継続できるダイエット指導も欠かせません。最後に有意差を示すほどではありませんでしたが、専門医療機関に通う者ほど、抑うつ傾向が小さい傾向も出ていました。時々、専門医療機関を受診して、検査や情報提供、こうした相談をしてもらうことは助けになると思われま

す。身体機能に関する調査は、血友病性関節症（以下関節症）は足関節に最も多いことから、日本整形外科学会・日本足の外科学会足部・足関節評価質問票を用いて足関節・足部のQOLを評価し、疾患に関する要素との関連性について検討し、さらに装具の使用状況について調査しました。結論としては、足関節の痛みと、抑うつの程度が、足部のQOLを下げる要因となっており、HIV感染者では抑うつの影響が大きい結果でした。今回の結果から血友病患者さんのQOL改善のためには、出血抑制だけでなく、疼痛対策、うつの評価と対策を行うことが必要と考えられました。

足関節・足部のQOLは10代、20代では健康人と遜色なく、近年の治療進歩の結果が現れていました。同世代の患者さんでは関節内出血の回数が少なくなっており、今後もこの状態が維持されるか注視することが必要です。重症度別では重症患者さんのQOLが低く、インヒビターに関しては有意な影響がみられませんでした。インヒビター歴のある患者さんの9割ほどが血友病Aであり、昨今の治療環境の変化が反映されていると思われま

す。足関節内出血とQOLについては、出血があり、その回数が多いほどQOLは低くなっていました。足関節出血が6ヶ月で3回以上の患者さんはQOLが低く、標的関節予防の重要性は今回の調査でも示されています。痛みとの関連も強く示され、痛みがあり、その頻度が高いほどQOLは低くなっていました。足関節・足部のQOL改善に適切な疼痛対策は重要なことが判ります。足関節の手術歴もQOLに影響しており、手術歴のある患者さんが低くなっていました。また術式別に滑膜切除術よりも足関節固定術・人工足関節置換術を受けている患者さんの方がQOLが低かったです。ただし後者の方が高齢で年齢の影響も加味する必要があります。他の疾患で足関節固定術を受けた患者さんと比較すると、本調査でのスコアが低くなっていました。血友病患者さんでは足関節以外の関節にも関節症がある場合や、幼少期より出血のため身体機能発育の機会が乏しかった可能性、感染症、慢性疼痛など様々な要因が影響していると考えられます。HIV感染者はQOLが低く、40歳以上で感染者と非感染者を比較して検討したところ感染者では抑うつが、非感染者では足関節痛が大きく影響していました。また全年齢で検討した

場合も足関節痛の影響は大きかったです。足関節の QOL を向上させるためには足関節痛の適切な対策が重要で、HIV 感染者においては心理面のサポートが QOL 向上につながると言えます。

今回は血友病患者さんにおける足関節・足部装具に関する調査も行いました。25.6%が何らかの足関節・足部の装具を使用しており、サポーターと足底板が多かったです。使用割合は年代とともに上がり40代以上では3分の1以上が使用していました。装具を使うことで痛みの軽減、動作や歩行がしやすくなる、安心して動けるようになるといった効果が得られていましたが、靴型装具では痛みが増えた、動作や歩行がしにくくなったなど望まない変化もみられていました。装具を使用するのは日中常時、長距離を歩くと、仕事をするとき、不安な時、痛みが強いときなどで、痛みが強いときに使う患者さんの半数以上で痛みの軽減が得られていました。装具を導入したきっかけは痛みを軽減するためが多く、動きやすくするためが続いており、疼痛軽減目的にサポーター・足底板・靴型装具を導入した6割以上で痛みが軽減していましたが、靴型装具では4分の1で痛みが増えていました。こうした結果から足関節・足部の装具は痛みを軽減させる効果が期待されるものの、靴型装具に関しては悪化する危険のあることがわかります。靴型装具は製作に専門的技術を要し完成後も修正を加え効果を高めることがあり、専門部門での製作と継続的チェックを続けることで靴型装具の有効性を高められる可能性があります。

満足度について半数以上が非常に満足またはやや満足と回答、靴・足底板・サポーターは2割弱があまり満足していないまたは満足していませんでした。満足度が低い場合も、導入の目的は達成されていることがあり、満足度を実感するポイントは導入のきっかけの解消だけでなく多くの要因が含まれているのででしょう。サポーターに関して小児で適合するものが入手困難との意見もありました。身体の小さな小児でもオーダーメイドで適合するサポーターを成長に合わせ製作できるのですが、すべての医療機関で可能なわけではありません。症状に合わせ装具による効果が期待できる場合は、医療機関同士が連携し製作することが望まれます。

外見上の問題や靴が限定されることで装具の使用を避けていることも少数ながらみられました。また、全体の1割ほどが日常生活に全く支障がないため装具を使用していないと回答していたものの足関節の痛みを自覚しており、特に2.4%であるが連日足の痛みを感じていました。痛みの強さや痛み方などが生活に支障がないのかもしれませんが、連日痛む関節は関節症の可能性も高く、装具を使用することで痛みを軽減しQOLを高める場合もあると考えられます。何を使ったらよいか分からない、もしくは装具の作り方が分からないために装具を使用していない患者さんも存在しました。本調査では、装具の使用によって、特に痛みの軽減や動作・歩行がしやすくなる効果が期待できることが示されており、こうした患者さんには装具を使用することで症状を緩和させQOLを向上できる可能性があります。装具の有益性に関する情報をしっかりと伝えることや装具を製作する部門との連携を深める必要があります。これまで関節症に対する装具の使用状況に関する大規模な調査は行われておらず、今回の調査結果は関節症治療における装具の有効性と問題点を示したものと言えます。今後の情報提供の重要性を実感します。

次に、新型コロナウイルス感染症に関してですが、今回のアンケート調査における罹患率は17.2%でした。罹患した患者さんのなかで重症と回答した患者さんはおらず、中等症の症状が出現したのが10.6%の

みで、多くの患者さんは無症状か軽症との回答でした。アンケート回答者の 77.3%である 552 人が新型コロナウイルス感染症のワクチンを接種しており、その 84.4%が 3 回以上接種しており、接種群は未接種群に比較して新型コロナウイルス感染罹患率が有意に低い結果でした。ワクチン接種群の 84.4%が医師からワクチンに関する情報提供があったと回答し、ワクチン接種群の 48.6%と約半数の患者さんがワクチン接種前に出血予防のための予備的投与を行っていました。ワクチン接種群の 71%の 392 人にワクチンの副反応を認めており、発熱が最多でした。あくまでも患者さんあるいはご家族が回答されたアンケート調査ではありますが、新型コロナウイルスワクチン接種前の予備的投与の有無に関わらず、ワクチン接種をした患者さんの 552 人中 50 人（接種した人の 9%）にワクチン接種部位の筋肉内出血を認め、7 人（接種した人の 1.3%）にワクチン接種部位の皮下出血が生じました。新型コロナウイルスワクチン接種前の予備的投与は軽症血友病に比べ、重症血友病と中等症血友病で多く投与されており、non-factor 製剤の定期投与群では新型コロナウイルスワクチン接種前の予備的投与は有意に少ない結果でした。新型コロナウイルス感染症の流行の影響で、65%の患者さんは活動が低下あるいはやや低下したと回答していました。新型コロナウイルス感染症が流行しても出血は変わらないとの回答が 86.1%と最も多く、86%の患者さんが通院回数は変化しなかったと回答しましたが、14.5%の患者さんは通院回数が減ったと回答しました。新型コロナ感染症が流行中にリモート診察を受けたのは、全体の 1 割のみでした。新型コロナウイルス感染症の流行中に製剤配達を実行した患者さんは全体の 13.2%であり、4.2%の患者さんは希望したが実現しなかったと回答していました。新型コロナウイルス感染症に関する不安に関して、血友病患者、特に HIV 感染者は重症化しやすいのか、ワクチン接種の安全性、受診や製剤処方に関する不安など、患者さんの不安は多岐にわたっていました。

最後に今回の調査結果から得られた HIV 感染者の特徴をまとめます。HIV 感染者は足関節の QOL が低く、消炎鎮痛薬の効果が満足していない患者さんが多い結果が得られたため、足関節の血友病性関節症の治療（整形学的な治療介入やリハビリの導入、サポーターや装具の使用のみならず、消炎鎮痛薬の使用など）に積極的に取り組む必要があると考えられました。新型コロナウイルス感染症に対しては、HIV 感染者はワクチンを積極的に接種し、ワクチン接種前の予備的補充も積極的に行い、慎重に対応してきた様子がうかがえました。今回の調査結果では HIV 感染者では非感染者に比較して新型コロナウイルス感染症に罹患しなかった割合が高い結果が得られました。また、新型コロナウイルス感染症の流行に伴う活動性の低下は HIV 感染者で有意でした。ワクチン接種後の副反応は HIV 感染者で多く認められたため、情報共有と患者への説明が必要です。また、HIV 感染者は PHQ-9 得点が高く、抑うつ傾向にあることが分かりました。世代別に HIV 感染率を検討した結果、50 代が PHQ-9 得点を引き上げる一因になっていると考えられたため注意が必要です。今回 50 代の血友病患者が、一般就労者より抑うつ傾向が高い結果であり、その背景を考えると、その差は重症度やインヒビター保有者の比率の差ではなく、HIV 感染者の比率が高いことや、出血は薬の進歩で減少したとしても、関節痛などの痛みは 50 代が最も多くなり、抑うつの原因になっていると考えられました。