

## 血友病患者の QOL に関する研究

研究分担者

長江 千愛 聖マリアンナ医科大学 小児科

共同研究者

足利 朋子 聖マリアンナ医科大学 小児科

稲垣 有佐 奈良県立医科大学 リハビリテーション医学講座

柿沼 章子 社福はばたき福祉事業団 事務局長

小島 賢一 荻窪病院 血液凝固科

後藤 美和 東京大学医学部 リハビリテーション部

近澤 悠志 東京医科大学 臨床検査医学分野

瀧 正志 聖マリアンナ医科大学 小児科

竹谷 英之 NHO 敦賀医療センター リハビリテーション科

中尾 綾 愛媛大学大学院医学系研究科 血液・免疫・感染症内科学

西田 恭治 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 血友病科 / 感染症内科

野島 正寛 東京大学医科学研究所 TR・治験センター / 先端医療開発推進分野

牧野健一郎 新王子病院 リハビリテーション科

和田 育子 荻窪病院 血液凝固科

### 研究要旨

全国の血友病患者を対象として、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) を用いた血友病性足関節症の評価、PHQ-9 を用いた抑うつ状態の評価、鎮痛薬や装具の使用状況、COVID-19 の罹患状況や COVID-19 ワクチンの接種状況について、QOL に関するアンケート調査を行った。今回は web 調査と郵送回収を併用し、総回答数 734 件、有効回答数 714 件の結果を回収した。血友病 A が 84.2%、血友病 B が 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、平均年齢は 40.7 歳 (最年少 :0 歳・最高齢 :82 歳)、HIV 感染者の割合は 27% であった。重症血友病では 96% が出血抑制治療を行っており、血友病 A では non-factor 製剤を使用している患者の割合が増えていた。6 割弱の患者が半年間に一度も出血を経験していなかったにもかかわらず、約半数の患者が最近半年間の関節痛を自覚しており、足関節が最多で、足関節に疼痛を有する患者の約半数は毎日疼痛を自覚していた。疼痛管理に関しては、通院施設によって消炎鎮痛薬の処方動向に差異がある可能性があり、特に若年層では市販薬を多く使用している実態を認めた。血友病 A、重症者、HIV 感染者であることが抑うつ傾向を促していたが、その要因は年齢、社会状況も含めて複雑であった。本調査では、関節出血よりも非関節出血のほうが、関節出血数よりも関節痛のほうが、抑うつ傾向を強めていた。また、無職者・求職者、同居者やパートナーがいないこと、新型コロナウイルス感染症の流行に伴う行動制限、50 代という年代、体重が重いことも抑うつ傾向を強めていたため、社会参加や対人関係への積極的な姿勢、カウンセリング、生活習慣病の指導

にも力を注ぐ必要がある。足関節・足部の QOL は 10 代、20 代では健康人と遜色がなかったが、足関節の痛みと抑うつが、足関節・足部の QOL を下げる要因となっていたため、出血の抑制だけでなく、今後は疼痛対策、抑うつの評価と対策を行うことが重要である。足関節・足部の装具を使うことで痛みの軽減、動作しやすくなるなどの効果が期待でき、QOL を向上できる可能性がある。新型コロナウイルス感染症の罹患率は 17.2% で、77.3% の患者が新型コロナウイルスのワクチンを接種していた。48.5% の患者がワクチン接種前に出血予防のための予備的投与をしていた。ワクチン接種後、9.0% にワクチン接種部位の筋肉内出血を、1.3% にワクチン接種部位の皮下出血が生じた。今回の調査結果から、HIV 感染者は足関節の QOL が低く、消炎鎮痛薬の効果が不十分であること、新型コロナウイルス感染症の流行のために活動性が有意に低下しており、PHQ-9 得点が高く、抑うつ傾向にあることが示された。

## A. 研究目的

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 COVID-19 が及ぼした影響に関してうつ状態を PHQ-9 を用いて評価し、COVID-19 の罹患状況や COVID-19 ワクチンの接種状況について、患者を対象としたアンケート調査を行い、血友病患者や HIV 感染者の QOL が改善するような提言を行うことを目的とした。

## B. 研究方法

2022 年 7 月 26 日～2023 年 3 月 31 日の期間、無記名自記式 web 調査及び郵送回収による自記式質問紙調査を併用し、血友病診療連携委員会のネットワークを通じて全国の医療施設から担当の患者へ、あるいは血友病患者組織のネットワークを通じて地域の患者へ通知を行い、血友病患者全般を対象としたアンケート調査を行った。分担研究者の所属施設である聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会へ申請を行い、承認を得た（承認番号 5652）。

## C. 研究結果

調査票は患者の基本情報、治療状況、心理状況、身体機能状況の 4 つの項目で構成された。総回答数 734 件、有効回答数 714 件のアンケート結果を回収できた。血友病 A が 84.2%、血友病 B が 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、インヒビターに関しては 76.3% が保有歴がなかった。平均年齢は 40.7 歳（最年少：0 歳・最高齢：82 歳）で、HIV 感染者は 27.0%、HCV は約半数で感染歴を認めたがその大部分が治癒したと回答した。

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<sup>®</sup>）であるが、報告書内の記載は non-factor 製剤に統一する。

### 1. 患者背景や身体・社会状況

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、39% が non-factor 製剤の定期投与であった。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）を行っていた（図 1）。定期補充療法の半減期延長

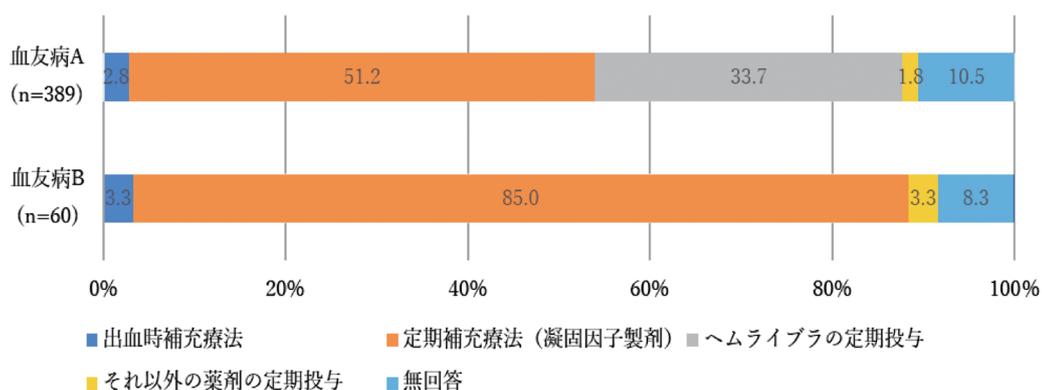


図 1. 重症血友病が現在行っている補充療法（重症血友病患者 n=449）

製剤の使用率は、血友病 A で 53.8%、血友病 B では 79.5% であり、non-factor 製剤の投与頻度は 2 週に 1 回が半数を占めていた。最近 6 ヶ月の関節内出血の回数、関節外出血の回数は、6 割弱の患者が出血ゼロを達成できていた (図 2)。関節出血の多い関節、標的関節は足関節が最も多かった。最近 6 か月の関節痛は約半数の患者が自覚しており (図 3)、疼痛の部位は足関節が最多であり、足関節に疼痛を有する患者の約半数は疼痛を毎日自覚していた。

## 2. 治療状況

出血や関節痛を感じることは全くないと回答した患者は 20 歳以下でも 3 割程度にとどまった。Non-factor 製剤を使用している症例の関節痛に対して、血液製剤の追加投与が選択されないことが多いという実態が明らかとなった (図 4)。通院施設によって消炎鎮痛薬の処方動向に差異がある可能性があり (図 5)、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認められた。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かった (図 6)。消炎鎮痛薬に対する抵抗感を訴える患者は 1 割程度にとどまった。

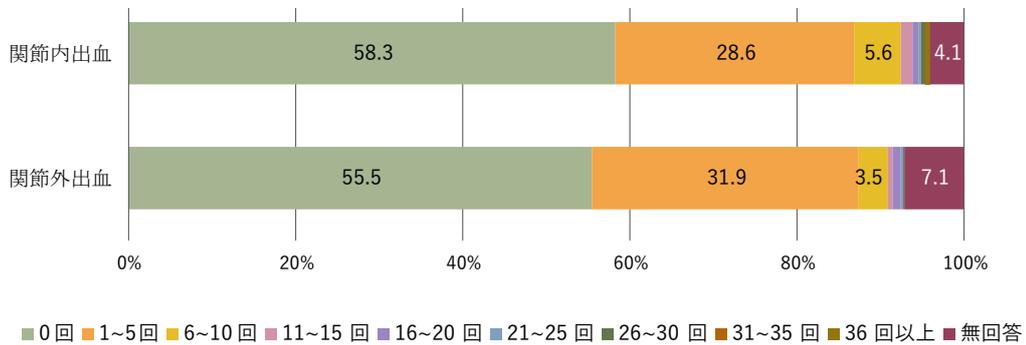


図 2. 最近 6 ヶ月の出血回数

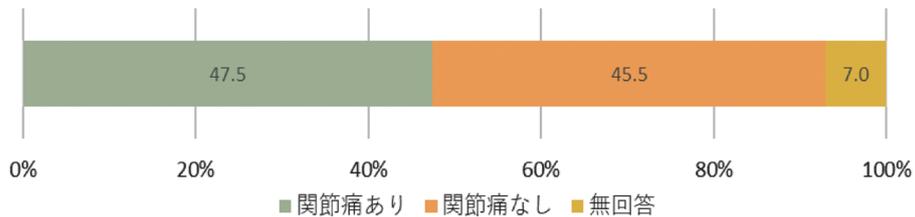


図 3. 最近 6 ヶ月の関節痛の有無

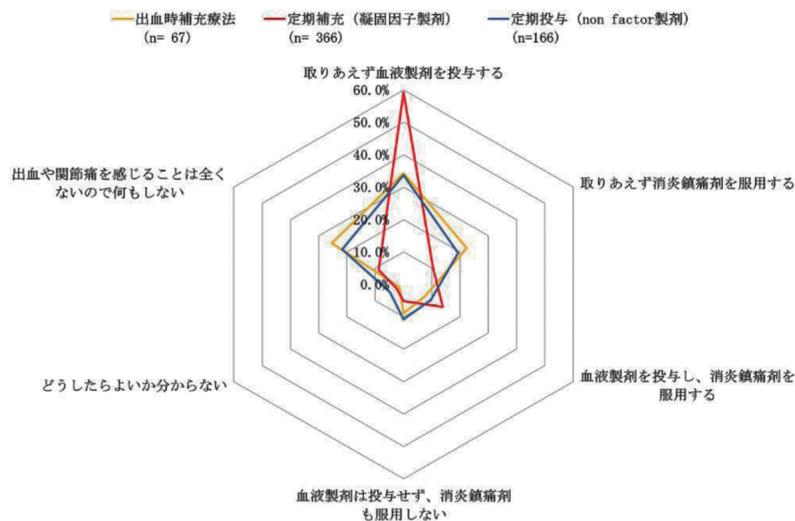


図 4. 疼痛が出血によるものか関節症によるものか分からない場合の対応 (治療法別)

### 3. 心理・社会状況

抑うつの評価に用いられる PHQ-9 を用いて、血友病患者の抑うつ傾向とその特徴について検討した。その結果、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た(図7)。特に、血友病A、重症者、HIV感染者であることが抑うつ傾向を促す結果が得られた(図8-10)。さらに関節出血よりも非関節出血のほうが、関節出血の回数よりも関節痛のほうが、抑うつ傾向を強めていた(図11-12)。

PHQ-9は学生生徒<定年後<正規職員<(就労者全般)<非正規職員<無職求職の結果となり、無職者・求職者が最も抑うつ傾向が高くなった。また、生活面では同居配偶者がいない人や独居者に抑うつ傾向が強く見られた(図13,14)。COVID-19流行下では、制約を強く感じると抑うつ傾向が増大していた。他にも、50代の抑うつ傾向が有意に高いことや、体重が重いほど抑うつ傾向が大きいという結果も得られた。PHQ-9は血友病でも精神神経系疾患の既往歴や現在治療中の疾患と有意な相関が認められた。

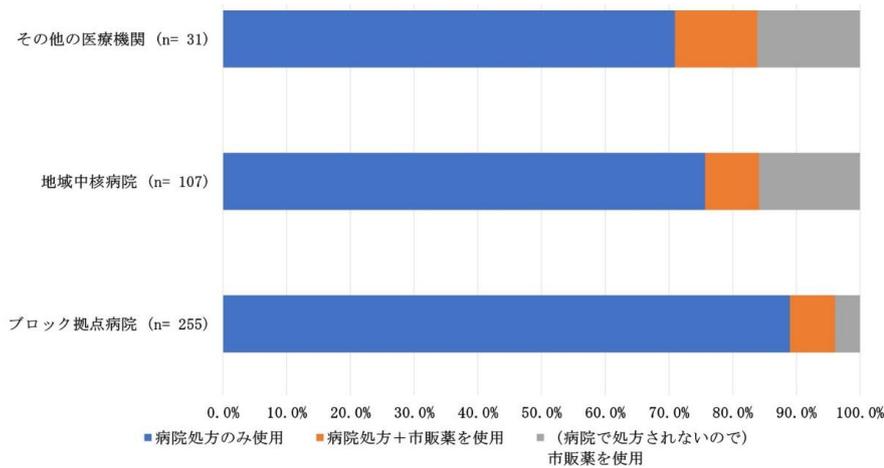


図5. 消炎鎮痛薬の入手方法 (通院診療機関別)

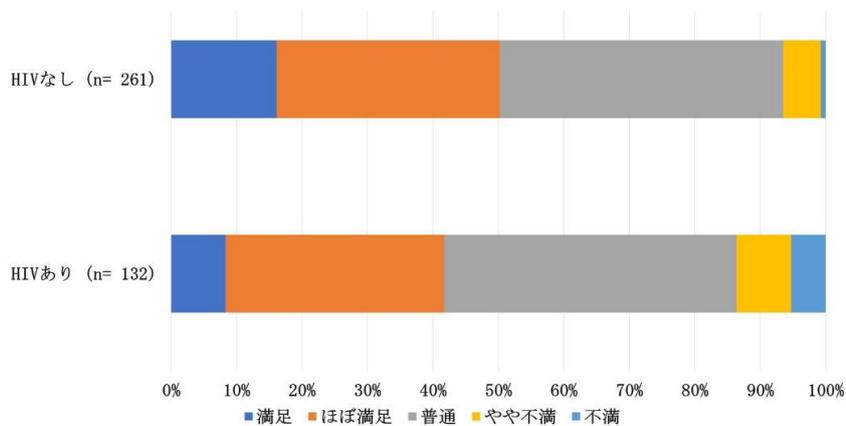


図6. 消炎鎮痛薬の効果に対する満足度 (HIV感染症の有無別：全年齢層の結果)

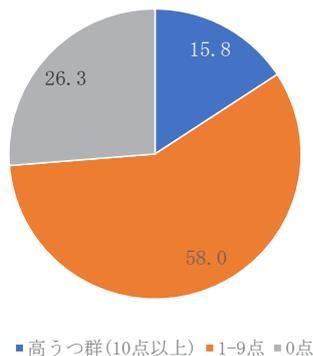


図7. PHQ-9の高低群の割合

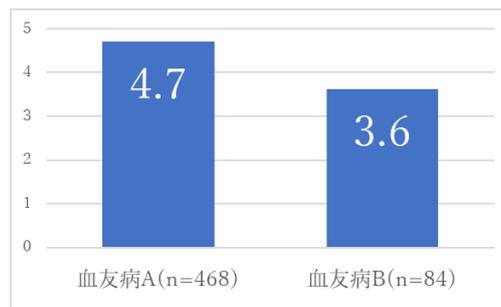
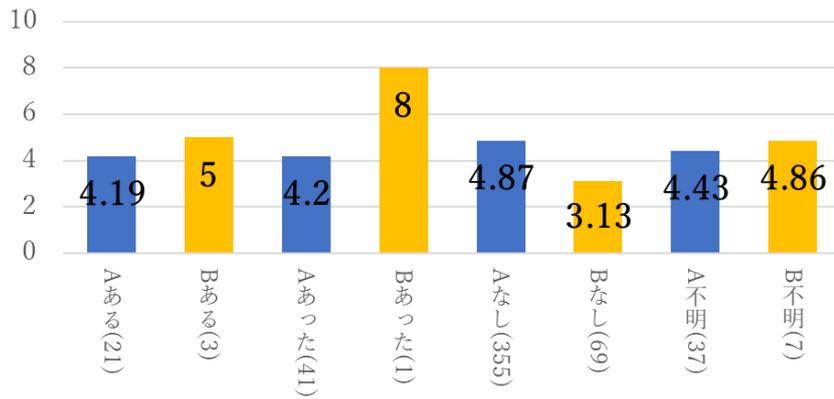


図8. 血友病 AB 別 PHQ-9 平均得点

\*nは血友病AB及びPHQ-9データの揃った552名



\*nは前項にNA不明を加えた534名

図 9. インヒビターと血友病 AB と PHQ-9 得点

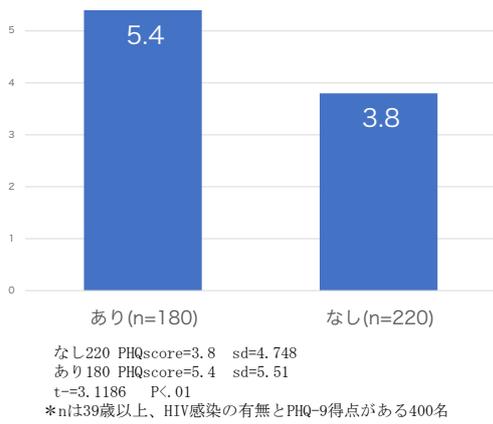


図 10. 年齢調整済 HIV 感染有無と PHQ-9 得点比較

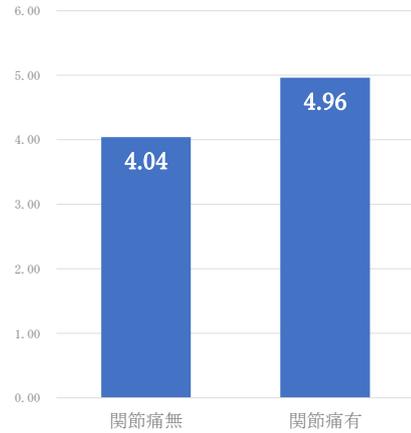


図 12. 関節痛の有無と PHQ9 得点平均

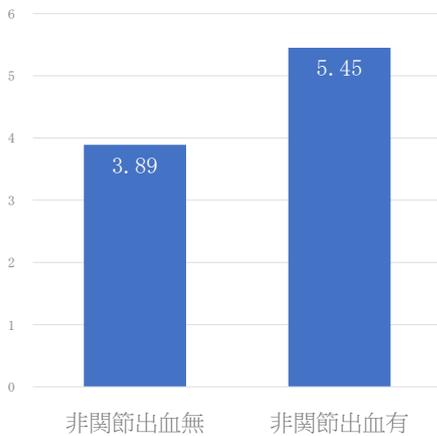


図 11. 非関節出血と PHQ-9 得点平均

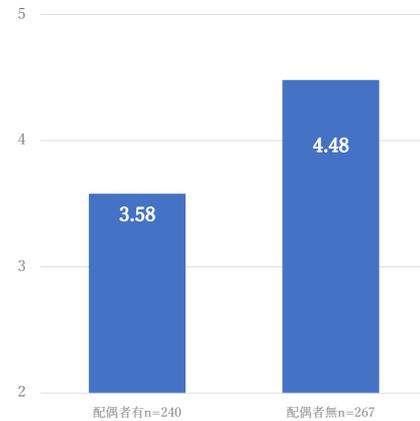


図 13. 同居配偶者の有無と PHQ-9 得点

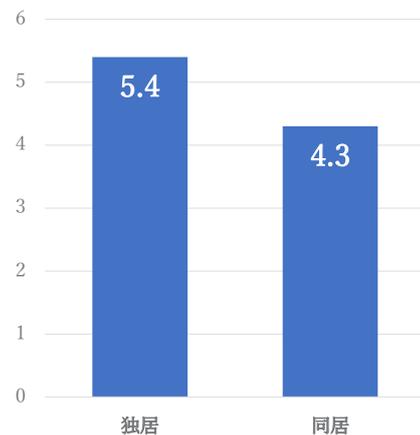


図 14. 同居人の有無と PHQ-9 得点

#### 4. 身体機能状況

足関節・足部の QOL を日本整形外科学会・日本足の外科学会の足部・足関節評価質問票を用いて評価した結果、10代、20代では健康人と遜色がない結果となった（表1）。足関節出血のみならず、足関節の痛みや抑うつ程度が、足関節・足部の QOL を下げる要因となっており（表2）、特に HIV 感染者では抑うつの影響が大きい結果となった。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。

今回の調査では、25.6%の患者が何らかの足関節・足部の装具を使用しており、サポーターと足底板が

多い結果であった。使用割合は年代とともに上がり40代以上では3分の1以上が足関節・足部の装具を使用していた。足関節・足部の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た（表3）。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たため、靴型装具は専門部門での製作と継続的チェックが重要である。

#### 5. 新型コロナウイルス感染症（COVID-19 感染症）

今回の調査における新型コロナウイルス感染症の罹患率は17.2%で、重症と回答された患者はい

表 1. 年代別 SAFE-Q

SAFE-Q	n	10代	20代	30代	40代	50代	60代	70以上	p
痛み	530	100	100	79.6	75.3	75.2	77.3	87.2	<0.001
身体機能	556	100	100	93.2	81.8	70.5	68.2	71.6	<0.001
社会生活機能	557	100	100	100	100	93.8	91.7	91.7	<0.001
靴関連	565	100	100	100	100	91.7	91.7	91.7	<0.001
全体的健康感	562	100	100	95.0	85.0	85.0	85.0	80.0	<0.001
スポーツ	94	100	97.9	62.4	71.2	60.0	38.7	58.2	0.001

表 2. 足関節痛と SAFE-Q

SAFE-Q	足関節痛				足関節痛頻度			
	n	あり	なし	p	n	毎日	毎日ではない	p
痛み	490	65.6	94.4	<0.001	224	51.7	76.7	<0.001
身体機能	514	68.6	97.7	<0.001	223	61.4	81.8	<0.001
社会生活機能	516	87.5	100	<0.001	221	75.0	95.8	<0.001
靴関連	523	83.3	100	<0.001	226	83.3	91.7	0.001
全体的健康感	520	75.0	100	<0.001	224	65.0	85.0	<0.001
スポーツ	91	32.3	97.9	<0.001	34	16.7	49.4	0.017

表 3. 装具別使用場面・導入理由と使用しての変化

装具	痛みの強いときに使い 痛みが軽減した割合 (%)	痛みを軽減するために導入し 痛みが軽減した割合 (%)	動きやすくするために導入し 動きやすくなった割合 (%)
プラスチック	100	100	
金属支柱		50.0	
油圧継手		100	
靴型装具	50.0	75	33.3
足底板	100	73.2	80.0
サポーター	57.1	59.6	72.7

なかった（図 15）。アンケートに回答した患者の 77.3% 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 回以上接種していた。ワクチンを接種した患者の 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、ワクチンを接種した患者の 48.6% がワクチン接種前に出血予防のための予備的投与をしていた。ワクチンを接種した患者の 71% にワクチンの副反応を認めており（図 16）、発熱が最多であった（図 17）。今回は患者、あ

るいはご家族が回答されたアンケート調査ではあるが、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 552 人中 50 人（接種した人の 9.0%）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た（図 18-a,b）。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

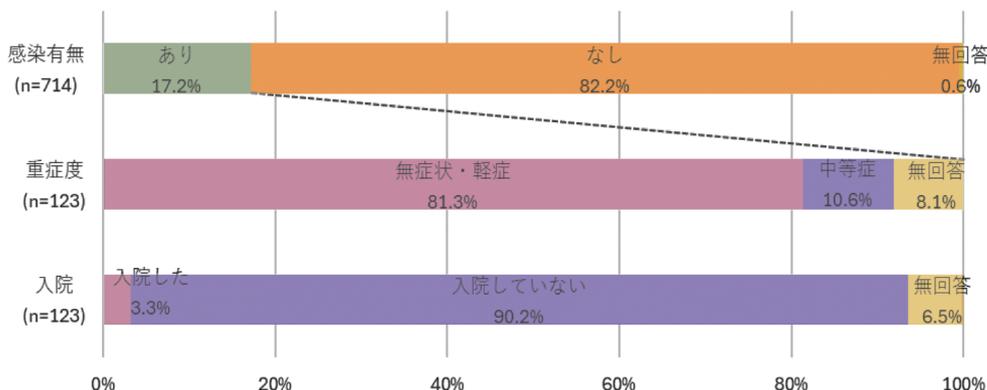


図 15. 新型コロナウイルス感染症の罹患について

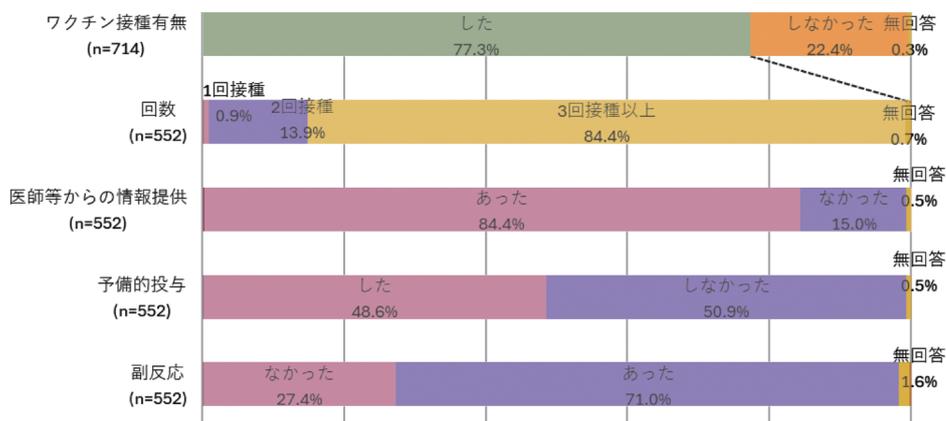


図 16. 新型コロナウイルス感染症のワクチン接種に関する情報

副反応の種類 (n=392)

※副反応があった回答した392名

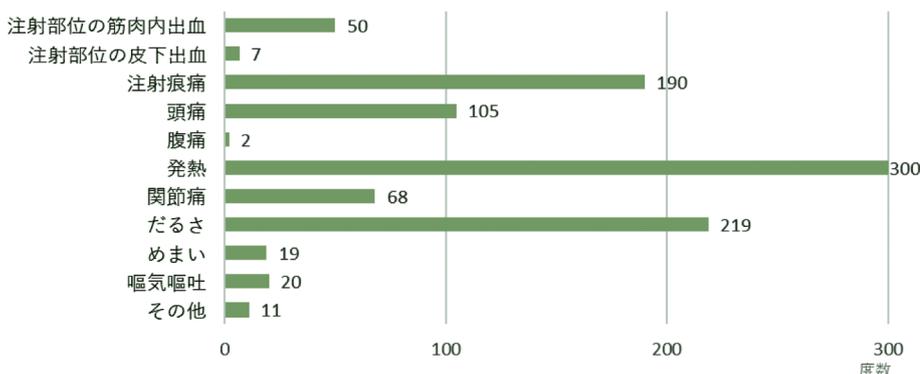


図 17. 新型コロナウイルス感染症のワクチン接種の副反応

テーマ5：QOL 調査

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かった（図 19）。新型コロナウイルス感染症の流行の影響で、65% の患者は活動が低下あるいはやや低下したと回答した（図 20）。新型コロナウイルス感染症が流行中にリモート診察を受

けたのは、全体の 1 割のみであった。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 感染症患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、患者の不安は多岐にわたっていた（図 21）。

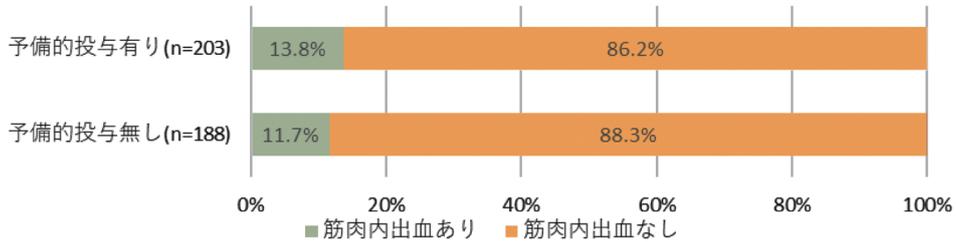


図 18-a. 新型コロナウイルスワクチン接種前の予備的投与とワクチン接種部位の筋肉内出血

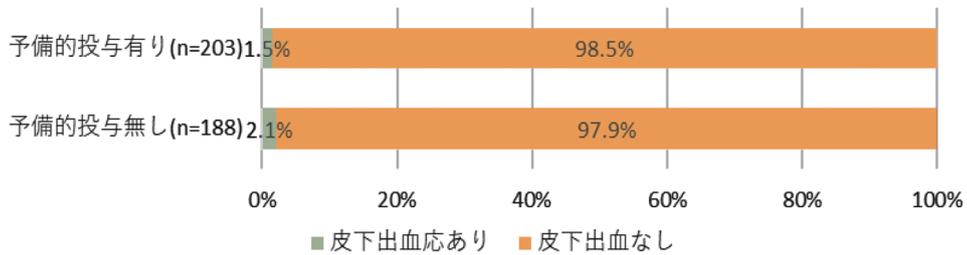


図 18-b. 新型コロナウイルスワクチン接種前の予備的投与とワクチン接種部位の皮下出血

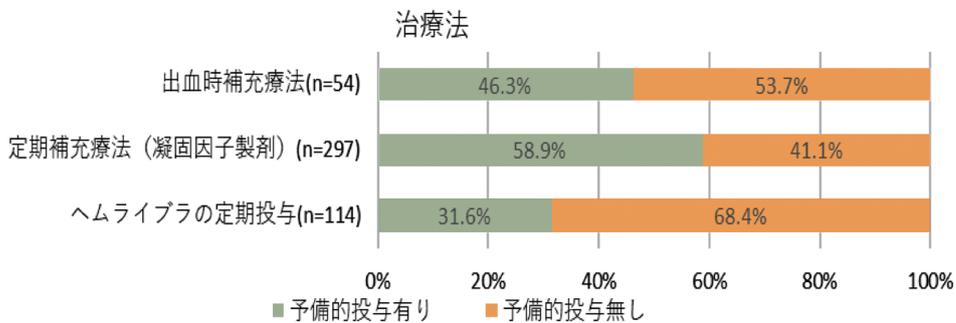


図 19. 血友病の治療法とワクチン接種前の予備的投与の有無

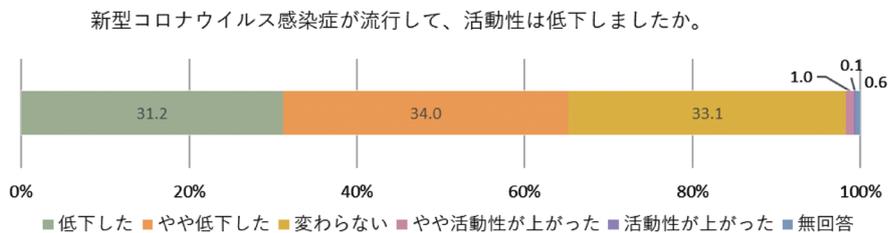


図 20. 新型コロナウイルス感染症の流行による活動性の変化

新型コロナウイルス感染症に関して感じた不安を教えてください。（複数回答可、n=714）

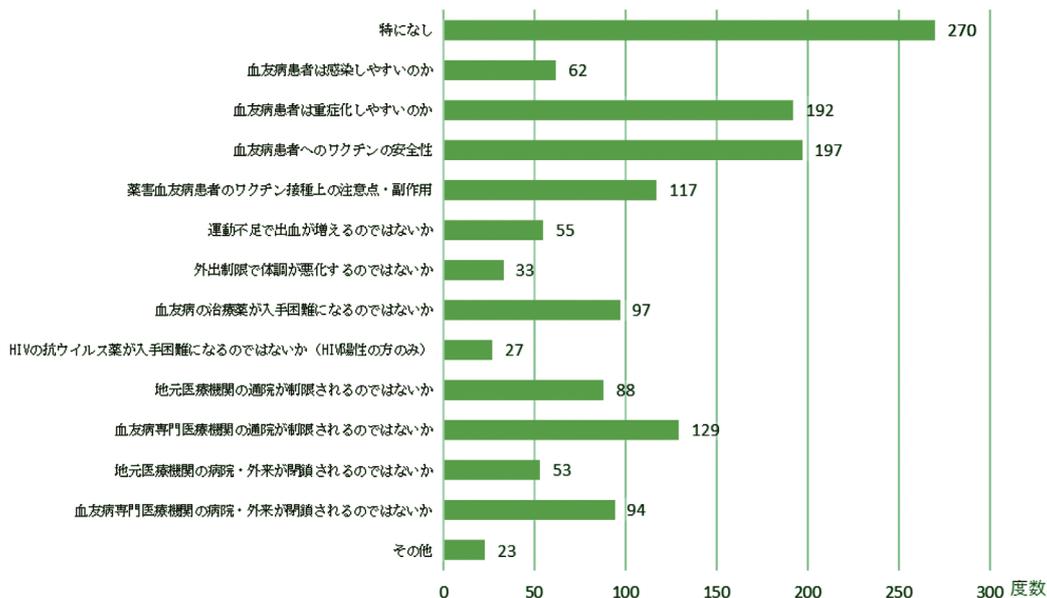


図 21. 新型コロナウイルス感染症に関する不安

### 6. HIV 患者の検討

HIV 感染者は足関節の QOL が低く（表 4）、消炎鎮痛薬の効果に満足していない患者が多い結果が得られた（表 5）。また、HIV 感染者は新型コロナウイルスのワクチン接種や、ワクチン接種前の凝固因子製剤の予備的投与の割合が高く、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た割合が少

なかった（図 22 - 4）。ワクチン接種後の副反応は HIV 感染者で多く認められた（図 25）。新型コロナウイルス感染症の流行による活動性は、HIV 非感染者に比較して、HIV 感染者で有意に低下していた。HIV 感染者は PHQ-9 得点が高く、鬱傾向にあることも分かった（図 26,27）。

表 4. HIV 患者の SAFE-Q 中央値

SAFE-Q	HIV			
	n	陽性	陰性	p
痛み・痛み関連	376	68.3	80.6	<0.001
身体機能・日常生活の状態	391	63.6	79.5	<0.001
社会生活機能	392	83.3	100	<0.001
靴関連	400	83.3	100	0.007
全体的健康感	398	75.0	90.0	<0.001
スポーツ（選択項目）	55	60.0	56.0	0.993

表 5. HIV 感染の有無による消炎鎮痛薬の効果の満足度

	消炎鎮痛剤の効果の満足度											
	満足		ほぼ満足		普通		やや不満		不満		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
HIV感染有り	11	(8.5%)	43	(33.3%)	58	(45.0%)	10	(7.8%)	7	(5.4%)	129	(100.0%)
HIV感染無し	20	(14.1%)	56	(39.4%)	56	(39.4%)	9	(6.3%)	1	(0.7%)	142	(100.0%)
わからない	0	(0.0%)	1	(33.3%)	1	(33.3%)	0	(0.0%)	1	(33.3%)	3	(100.0%)

$\chi^2$  二乗検定 p=0.033

テーマ5：QOL 調査

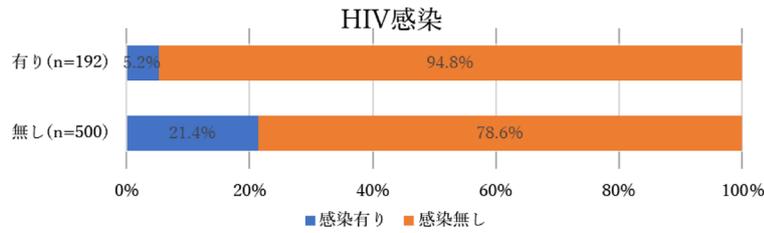


図 22. HIV 感染の有無と新型コロナウイルス感染罹患率

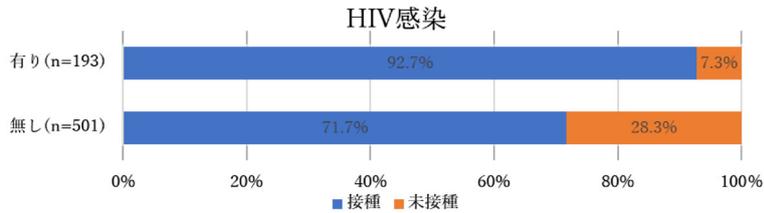


図 23. HIV 感染の有無とワクチン接種の有無

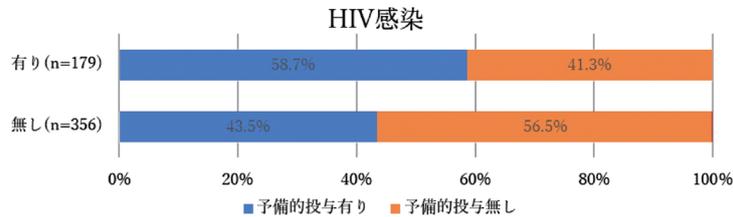


図 24. HIV 感染の有無とワクチン接種前の予備的投与

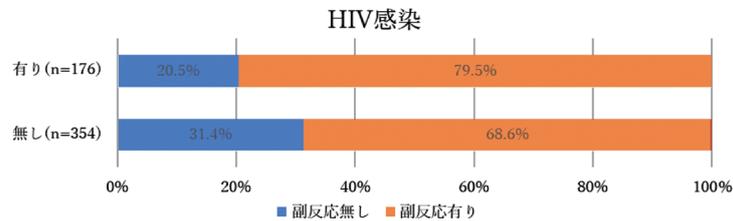


図 25. HIV 感染の有無とワクチン接種後の副反応

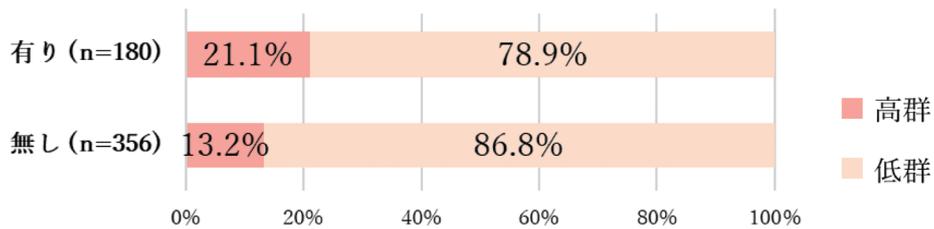


図 26. HIV 感染の有無と PHQ-9 高群低群割合の検討

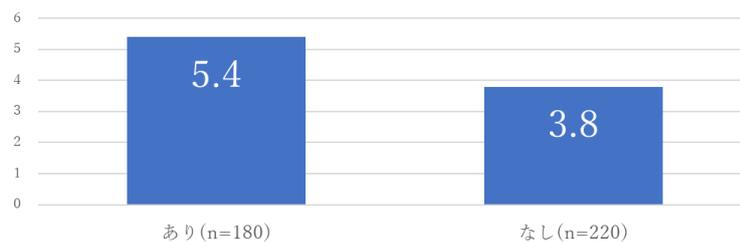


図 27. 年齢調整済 HIV 感染有無と PHQ-9 得点比較

## D. 考察

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、令和 2 年度の QOL 調査に比較して多くの患者にアンケートに回答いただくことができた。ただし、令和 4 年度血液凝固異常症全国調査（厚生労働省委託事業）の患者数と比較するとまだ少なく、日本全国の血友病患者全体の把握には十分ではない可能性が示唆された。さらに、本アンケートは日本血栓止血学会の血友病診療連携委員会のネットワークを通して全国の医療施設の血友病治療を行っている診療科の先生から担当の患者へ、あるいは血友病患者組織のネットワークを通じて地域の患者にアンケートを通知したため、血友病連携施設に通院している、あるいは血友病の患者会に所属している患者を中心にアンケートに回答いただいた結果となり、血友病の知識も豊富で、意識レベルの高い患者のアンケート調査結果であることに留意する必要がある。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る患者であった。我が国でも少しずつ血友病診療連携システムが実臨床の場で広がってきていることが示唆された。

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は血友病 A 全体では 77.3%、血友病 B 全体では 75.9% であった。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）を行っていた。重症血友病では 96% の患者が出血抑制治療を行っており、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ったが、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が増えていることが把握できた。Non-factor 製剤を使用している症例の関節痛に対して、血液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った。その原因として、特に小児例では、家庭での静脈輸注に慣れていないことが推察され、家庭内注射導入の是非とそのタイミングの相談や、関節の経時的な評価などによる治療の適切性評価が求めら

れる。また、通院施設によって消炎鎮痛薬の処方動向に差異がある可能性があり、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を認めたため、消炎鎮痛薬の処方に関して何らかの指針が求められる。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る。

PHQ-9 の評価から、血友病 A、重症者、HIV 感染者であることが抑うつ傾向を促す結果が得られたが、その要因は年齢、社会状況も含めて複雑であった。関節出血よりも非関節出血のほうが、関節出血数よりも関節痛のほうが、抑うつ傾向を強めていたため、非関節出血や関節痛への対応が重要である。また、抑うつの防止には、同居者やパートナーがいることも大切で、社会参加や対人関係への積極的姿勢を考慮する必要がある。特に、50 代の抑うつ傾向が有意に高く、社会的に忙しい患者さんが抱える生活面の負担にも目を向ける必要がある。体重が重いほど、抑うつ傾向が大きいという結果も認められたため、関節の負担だけでなく、生活習慣病のリスクも含めて、その指導にも力を注ぐ必要がある。

日本整形外科学会・日本足の外科学会の足部・足関節評価質問票を用いて足関節・足部の QOL を評価した結果、10 代、20 代では健康人と遜色がなかった。足関節出血のみならず、足関節の痛みや、抑うつの程度が、足関節・足部の QOL を下げる要因となっており、特に HIV 陽性者では抑うつの影響が大きい結果となった。出血の抑制だけでなく、疼痛対策や抑うつの評価と対策を行うことが必要である。足関節・足部の装具を使うことで、足関節の痛みの軽減、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たため、装具を使用することで足関節の慢性疼痛の症状を緩和させ QOL を向上できる可能性があると考えられた。ただし、靴型装具では望まない変化もみられていたため、専門部門での装具製作と定期的な経過観察が重要と考える。患者に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ていく必要がある。

今回のアンケート調査における新型コロナウイルス感染症の罹患率は 17.2% で、罹患した多くの患者は無症状か軽症と回答していた。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 感染症患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、患者の不安は多岐にわたっていた。患者の 77.3% 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、ワクチン接種をした患者の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、ワクチンを接種した患者の48.6%と約半数の患者がワクチン接種前に出血予防のための予備的投与をしていた。日本における新型コロナウイルス予防接種率は2024年2月の国からの報告において、2回接種率が79.6%、3回接種率が67.2%と報告されているため、血友病患者も一般国民とほぼ同様にワクチン接種を受けられている現状が把握できた。血友病患者における筋肉注射は筋肉内出血のリスクとなるために禁忌とされている手技の一つであるため、筋肉注射しか認められていない新型コロナウイルスワクチンの接種をどうすべきか、当時、臨床の場で議論された経緯があった。そのため、今回のアンケート調査のワクチン接種後の筋肉内出血の頻度は貴重な報告と考えられる。あくまでも患者が筋肉内出血と自覚した割合であるため、注射の反応による局所部位の腫脹も含まれている可能性は否定できないが、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た。海外での血友病の新型コロナウイルスワクチン接種後の副反応の報告は、コロナワクチン接種をした461人の血友病患者のうち、注射部位の出血が7人の患者で発生した（1.5%、95%信頼区間0.7～3.1%）との報告がある。7つの出血エピソードのうち3つが予防投与なしにワクチン接種が行われたときに発生した（オッズ比12）と報告された。今回のアンケート調査では接種部位の筋肉内出血や皮下出血と、ワクチン接種前の予備的投与の有無に関して有意な関連は認められなかった。2021年3月に日本血栓止血学会と日本血液学会は合同で血友病などの出血傾向を有する患者が新型コロナワクチン接種を受ける際の注意点を発表した。血友病が新型コロナウイルスに感染するリスクがより高いあるいは重症化しやすいということはないが、重症化して血栓症に対する予防や治療が必要となった場合には治療が複雑化する可能性があること、ワクチン接種の適応は一般的な接種基準で考えて問題ないが、ワクチンにはポリエチレングリコール（PEG）が含まれているものもあるためPEG結合型凝固因子製剤でアレルギー症状が出た方はワクチンの種類の確認が必要であること、筋肉注射には筋肉内出血のリスクがあり、稀ではあるが広範囲に出血が広がった場合にはコンパートメント症候群を発症することがあることが記載されている。筋肉内出血を最小限にするための対策として、細い針（25

～27G）で接種すること、十分な局所圧迫（圧迫用の包帯や指先で約10分）、注射の前と終了後5～10分はアイスパック等で局所冷却すること、接種後2日程度はワクチンを接種した腕の安静が必要であること、ワクチン接種は利き腕と反対の腕にしてもらうこと、ワクチン接種前に主治医と連絡を取りワクチン接種前に凝固因子製剤の投与等が必要かを確認すること、接種後に筋肉内出血等が生じた場合に迅速な対応が取れるよう接種日を伝えておくことが推奨されている。また、海外からの論文を参考に、凝固因子製剤の定期補充療法を継続している場合は定期補充療法後にワクチンを接種するように、凝固因子活性のベースライン値が10%以上であればワクチン接種前の凝固因子製剤の補充は必要ないこと、ヘムライブラ®投与中の患者ではそのままワクチン接種を受けられる可能性について記載されている。今回のアンケート調査でも、ワクチン接種をした患者の84.5%において、医師からワクチンに関する情報提供があったと回答しており、ワクチンを接種した患者の48.5%、ほぼ半数の患者がワクチン接種前に出血予防のための予備的投与をしていた。特に、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有意に多く投与されており、non-factor製剤の定期投与群では予備的投与が有意に少ない結果であったことも、血友病の主治医からの適切な指示が反映された結果ではないかと示唆された。新型コロナウイルス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、リモート診察や製剤配達を実行した患者は少なく、患者が希望したにも関わらず実現しなかったケースもあるため、今後の課題と考えられた。

今回の調査において、HIV感染者は新型コロナウイルスのワクチン接種率やワクチン接種前の凝固因子製剤の予備的投与の割合が高く、慎重に対応してきた様子がうかがえ、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の罹患率が有意に低い結果が得られた。ただし、HIV感染者は新型コロナウイルスワクチン接種後の副反応有りの割合が高い結果であったため注意喚起が必要であると考えられた。新型コロナウイルス感染症流行による活動性の低下は、HIV非感染者に比較して、HIV感染者で有意に低下しており、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ったため、HIV感染者のQOL向上のためには、精神的な関わりを含めた心理面のサポートが重要である。

## E. 結論

重症血友病では出血抑制治療が標準的治療となり、出血は抑制できる時代となってきているが、血友病性関節症に起因する関節の慢性疼痛と抑うつとの程度が、足関節・足部の QOL を下げる要因となっているため、出血の抑制だけでなく、今後は疼痛対策、抑うつの評価と対策を行うことが重要である。

足関節・足部の装具を使うことで痛みの軽減、動作しやすくなるなどの効果が期待でき、QOL を向上できる可能性がある。新型コロナウイルス感染症の罹患率やワクチン接種率は健常人と同等であったが、ワクチン接種後の筋肉内出血には留意する必要がある。HIV 感染者は足関節の QOL が低く、消炎鎮痛薬の効果が不十分であること、新型コロナウイルス感染症の影響に伴う活動性の低下が大きく、抑うつ傾向にあることが示されたため、より細やかな対応が必要である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

今後、論文発表、学会発表ともに予定していく。

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## 血友病患者の QOL に関するアンケート調査

本調査は平成18年から継続して行われており、血友病の患者さんの現状や治療についてアンケート調査を行い、実態を解析することで、血友病の患者さんのQOL向上につながる提言をしていくことを目的としております。前回の調査で治療の進歩により出血回数は減っているものの、関節症の疼痛、特に足関節の疼痛が血友病患者さんのQOL低下に大きく関わっていることが分かりました。そのため、今回は足関節症の症状について詳細に調査し、鎮痛薬や装具、手術について検討し、血友病患者さんのQOLを改善できるよう解析し、提言していきたいと思っております。また、今回は新型コロナウイルス感染症の影響についても調査をしたいと考えております。

多くの質問の回答に、お時間をいただきまして大変恐縮ですが、ご協力のほどよろしくお願い申し上げます。

### 【問い合わせ先】

聖マリアンナ医科大学小児科 長江 千愛  
〒216-8511 神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-1  
電話：044-977-8111、FAX：044-976-8603

### アンケートに関する同意について

アンケートにご回答いただける場合は、下記の□にチェックを入れ、調査にお進みください。

ご同意いただけない場合でも、特に不利益が発生するものではありません。

私はこのアンケートデータを  
「血友病患者の QOL に関するアンケート調査」  
の研究に利用することに同意します。

アンケート全ページは、総合研究報告書（本書 205～229 ページ）を参照