

非加熱血液凝固因子製剤による HIV 感染血友病等患者の長期療養体制の構築に関する患者参加型研究

研究分担者

三上 幸夫 広島大学病院リハビリテーション科 教授

研究協力者

木曾紗也香 広島大学病院 リハビリテーション科

藤田 直人 広島大学大学院医系科学研究科 生体環境適応科学

石井 陽介 広島大学大学院医系科学研究科 生体環境適応科学

佐藤 成 広島大学大学院医系科学研究科 生体環境適応科学

對東 俊介 広島大学病院 診療支援部 リハビリテーション部門

中島 勇樹 広島大学病院 診療支援部 リハビリテーション部門

岩城 大介 広島大学病院 診療支援部 リハビリテーション部門

浅枝 諒 広島大学病院 リハビリテーション科

研究要旨

本研究は、血友病性関節症に対する外科的治療の実態解明とエビデンス構築を目的とした。研究手法として、国内多施設による実態調査（研究①）および下肢整形外科手術後の ADL・QOL に関するスコopingレビュー（研究②）を実施した。研究①については、全国 5 施設での倫理審査承認を経て現在データ集計・解析中であり、国内における手術適応、手技、術後経過の可視化を進めている。研究②では、人工膝関節置換術を中心に身体的 QOL の有意な改善が報告された一方、精神面の改善は一貫せず、評価尺度や追跡期間の標準化が不十分である現状が明らかとなった。特に疾患特異的尺度の活用は限定的であり、長期的かつ多角的な評価の必要性が示唆された。血友病性関節症に対する外科的治療は身体機能改善に寄与する可能性が高いものの、客観的指標の確立が急務であり、今後は進行中の実態調査結果とレビュー知見を統合し、適切な術後リハビリテーションを提示する「外科的治療ガイドブック」を策定し、エビデンスに基づいた外科的治療の普及を図り、血友病患者の ADL および QOL のさらなる向上に貢献することを目指す。

A. 研究目的

血友病性関節症は反復性の関節出血による関節損傷、滑膜炎と軟骨損傷の両方を伴う疾病であり、血友病患者の 15～77% が有していると報告される。血友病性関節症に対する外科的治療には滑膜切除術、人工関節置換術などがあり、特に人工関節置換術に関しては疼痛の軽減など、心身機能・身体構造への効果が明らかとなっている。しかしながら ADL・QOL など、能力や活動を対象としたシステムティックレビューやメタアナリシスなどは数少なく、外科的治療に対する科学的根拠は不足している

現状である。

本研究は、血友病性関節症の外科的治療に関する実態調査と文献レビューを行い、これらの結果を基に血友病性関節症に対する外科的治療ガイドブックを作成すること目的とする。作成される外科的治療ハンドブックによって、外科的治療の適応がある血友病性関節症患者に対して、適切な術後リハビリテーション治療が行われるようになり、血友病患者のさらなる ADL と QOL 向上を果たすことが可能になる。

令和 7 年度は血友病性関節症に対する外科的治療

の適応、頻度、手技、効果を明らかにするための実態調査（研究①）、および血友病性関節症に対する外科的治療のスコアレビューを実施した（研究②）。

B. 研究方法

研究① 広島大学病院および共同研究機関において、研究責任者または研究分担者の診察を受けた成人の血友病患者のうち、診療録により情報の確認が可能であった症例とした。血友病に起因しない骨関節疾患を合併している症例、および主要データに欠損がある症例は除外対象とした。目標症例数は、広島大学病院から50例、研究全体で計100例に設定した。

データ収集は、各医療機関の電子カルテより必要情報を抽出し、連結不可能匿名化を施した上で、所定の調査用紙に転記した。当該用紙は広島大学病院へ郵送し、一括して集計および解析を行う。

評価は紙媒体の調査用紙（別添参照）は、必須項目、外科的治療関連項目、および任意項目に分類した。必須項目として、生年月日、基礎疾患（血友病A・B等）、重症度、HIV/AIDSの既往、インヒビターの有無、止血療法（定期補充療法、オンデマンド療法等）の基本情報を収集する。関節健康状態の指標としてHemophilia Joint Health Score (HJHS)、日常生活の機能的自立度の指標としてFunctional Independence Score in Hemophilia (FISH)を算出する。外科的治療施行例については、手術日、手術部位、手術適応（関節可動域制限、疼痛、変形、筋力低下、ADL/QOL低下等）、術式、および術後合併症を調査する。さらに自院施行例では、手術時間、出血量、周術期の輸血および凝固因子補充の有無、再手術の有無を詳細に記録した。また、通常の診察において実施可能な場合に限り、身体機能評価として握力、片脚立位保持時間、10m歩行試験、6分間歩行試験の結果を任意項目として収集する。

統計学的解析は、各変数の頻度、平均値、中央値などの記述統計量を算出する。外科的治療の有無による患者背景（性別、HIVの有無等）の比較には、カイ2乗検定を用いる。術式の違いによる術後問題点の差異については、一元配置分散分析（ANOVA）またはKruskal-Wallis検定を用いて検討する。さらに関節健康状態および身体機能に関連する因子を特定するため、HJHSおよびFISHを目的変数、外科的治療の有無、年齢、性別、HIVの有無、インヒビターの有無を説明変数とした重回帰分析を実施する。

研究②

Open Science Frameworkに登録したプロトコルに基づき、PRISMA-ScR声明に準拠して実施した。枠組みはJoanna Briggs Institute (JBI)のスコアレビュー手法に従い、研究課題の設定、関連研究の同定、研究選択、データ抽出、結果の整理・要約・報告の5段階で進めた。

研究課題の設定として、対象患者を血友病および血友病性関節症を有し、下肢関節（股・膝・足関節）に整形外科手術を受けた患者とした。手術は疼痛軽減、機能改善、出血予防を目的とする外科治療（滑膜切除、関節形成などの骨切り等、人工関節置換、関節固定、等）を含めた。ICFの「活動・参加」に基づくADL/QOLを指標とした評価を抽出し、心身機能・身体構造中心の評価、TKAなど手術一般に由来する尺度は除外し、血友病/血友病性関節症に由来するADL・QOL項目を含むものを採用した。研究デザインはRCT、各種介入研究、非ランダム化試験、観察研究（対照の有無を問わず）を含め、症例報告・症例集積、学会抄録、レビューは除外した。

関連研究の同定はMEDLINE、Embase、CENTRAL、CINAHL、PEDroで検索を行い、WHO ICTRPおよびClinicalTrials.govで進行中試験も確認した。採択論文の参考文献も追跡し、国・施設・追跡期間・言語は限定しなかった。研究選択は2名が独立にタイトル・抄録、全文をスクリーニングし、不一致は協議または第三者での調整で選択した。データ抽出はアウトカム、研究デザイン、対象者数、対照、術後期間等を1名が抽出し、PRISMAフローおよび質的統合表として整理した。

C. 研究結果

研究①

全国5施設の共同研究機関とする研究倫理審査申請を実施し、令和7年11月25日に許可された。12月に対象施設へアンケートを送付し、令和8年2月までに2施設からの回答を取得した。代表施設でのデータを含めて横断調査を継続中である。

研究②

2025年5月11～13日に各データベースから計5,105件を抽出し、重複1,491件を除外後、3,693件をタイトル・抄録でスクリーニングした。全文取

得対象は 217 件で、3 件は入手不能であった。残る 214 件を全文評価し、アウトカム不一致 80 件、研究デザイン不一致 59 件、出版形態不一致 54 件、対象不一致 5 件を除外し、最終的に 16 研究を適格とした (図 1)。表 1 に、質的統合表を示す。手術内容は人工膝関節置換術 (TKA) が 11 研究と最多で、人

工足関節置換術 (TAR) が 2 研究、膝滑膜切除術が 2 研究、足関節牽引 (関節ディストラクション) が 1 研究であった。研究デザインは後ろ向きコホート 10 研究が中心で、前向きコホート 5 研究、前向きランダム化臨床試験 1 研究 (TKA 後ドレーンの有無に関する試験) を認めた。無治療群との比較を含む

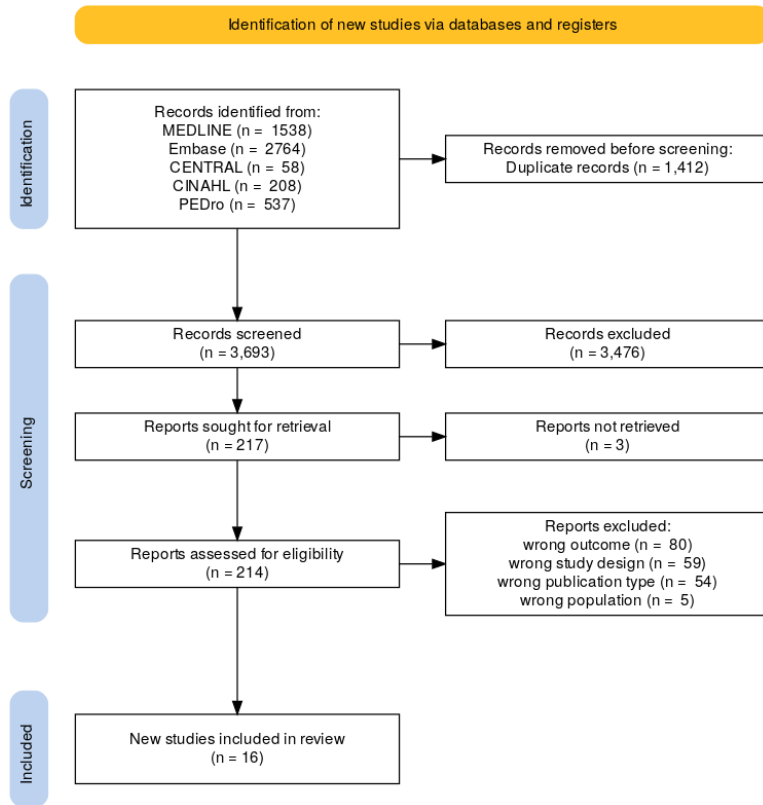


図 1 PRISMA 2020 flow diagram

表 1 質的統合表

Surgical method ^⓪	Author, year ^⓪	Study type ^⓪	Participants ^⓪ (Mean Age [range] / Number of cases per site) ^⓪	Control ^⓪	Pre / post-operative period [range] ^⓪	ADL, QOL outcome ^⓪
TKA ^⓪	Jenkins PJ, 2013 ^⓪	Retrospective cohort ^⓪	43.2±10.0 [27-60] / 13 ^⓪	NA ^⓪	78 months [17-116] ^⓪	SF-12 (PCS, MCS) ^⓪
TKA ^⓪	Cho K, 2013 ^⓪	Retrospective cohort ^⓪	36.5 [26.0-55.0] / 22 ^⓪	NA ^⓪	40.6 months [24.0 - 65.0] ^⓪	SF-36 (PCS, MCS) ^⓪
TKA ^⓪	Kim K, 2016 ^⓪	Retrospective cohort ^⓪	38.4 [28.0-55.0] / 29 ^⓪	NA ^⓪	5 years [3.0 - 7.0] ^⓪	SF-36 (PCS, MCS) ^⓪
TKA ^⓪	Zygiogiannis K, 2024 ^⓪	Prospective cohort ^⓪	50.37±7.63 [40.0-65.0] / 19 ^⓪	NA ^⓪	12 months after surgery ^⓪	SF-36 (PCS, MCS) ^⓪
TKA ^⓪	Bae JK, 2020 ^⓪	Retrospective cohort ^⓪	38.7±8.3 [26.0-69.0] / 102 ^⓪	NA ^⓪	10.2 ± 2.2 years [5.2 - 13.4] ^⓪	SF-36 (PCS, MCS) ^⓪
TAR ^⓪	Preis M, 2017 ^⓪	Retrospective cohort ^⓪	51.4±10.2 [32.9-63.7] / 14 ^⓪	NA ^⓪	5.8 ± 2.3 years [2.0 - 9.2] ^⓪	SF-36 (PCS, MCS) ^⓪
TKA ^⓪	Schick M, 1999 ^⓪	Retrospective cohort ^⓪	44.0 [23.0-68.0] / 13 ^⓪	NA ^⓪	4 years and 2 months [8 months to 8 years and 10 months] ^⓪	SF-12 ^⓪
TAR ^⓪	Eckers F, 2017 ^⓪	Retrospective cohort ^⓪	43.0 [27.4-57.6] / 17 ^⓪	NA ^⓪	9.3 years [2.2-17.8] ^⓪	SF-36 (PCS, MCS) ^⓪
Synovectomy of the knee ^⓪	de Almeida AM, 2015 ^⓪	Prospective cohort ^⓪	16.1 [9.6-25.0] / 9 ^⓪	NA ^⓪	5.0 years [1.1-6.9] ^⓪	SF-36 ^⓪ (Overall score, PCS, MCS) ^⓪
TKA ^⓪	Mortazavi SMJ, 2017 ^⓪	Prospective randomised clinical trial ^⓪	With drain: 34.1 [23.0-51.0] / 106 ^⓪ Without drain: 35.8 [25.0-57.0] / 108 ^⓪	With / Without drain ^⓪	Post operation 3 weeks, 3, 6 and 12 months ^⓪	SF-36 (PCS, MCS) ^⓪
TKA ^⓪	Beckers G, 2024 ^⓪	Prospective cohort ^⓪	51.0 [26.0-87.0] / 20 ^⓪	NA ^⓪	55.3 months [6.0-128.0] ^⓪	Hemo-QoI-A, HAL ^⓪
TKA ^⓪	Mortazavi SMJ, 2016 ^⓪	Retrospective of PWH ^⓪	Unilateral TKA: 35.06±9.69 / 19 ^⓪ Bilateral TKA: 36.50±7.04 / 8 ^⓪	Unilateral / bilateral TKA ^⓪	Unilateral TKA: 26 months ^⓪ Bilateral TKA: 29 months ^⓪	SF-36 (PCS, MCS) ^⓪
Synoviorthesis and synovectomies of the knee ^⓪	Tussell JM, 2002 ^⓪	Retrospective cohort ^⓪	Average 21.6, median 22 ^⓪ (including all patients with haemophilia) ^⓪	NA ^⓪	NA ^⓪	SF-36 (PCS) ^⓪
TKA ^⓪	Ernstbrunner L, 2017 ^⓪	Prospective cohort ^⓪	58 (SD±8) / 21 ^⓪	NA ^⓪	Mean 18 years (SD±8 years, minimum follow-up: 12) ^⓪	SF-36 (PCS, MCS) ^⓪
TKA ^⓪	Liu Y, 2023 ^⓪	Retrospective cohort ^⓪	38.4±7.9 [21.0-63.0] / 78 ^⓪	NA ^⓪	8.70 ± 1.97 years [4.3-15.2] ^⓪	SF-36 (PCS, MCS) ^⓪
Ankle joint distraction ^⓪	van Bergen EDP, 2022 ^⓪	Prospective cohort ^⓪	33.5±11.5 [21.0-53.0] / 8 ^⓪	NA ^⓪	34.5±4.2 months [24.0-36.0] ^⓪	HAL ^⓪

ADL: activity of daily living, HAL; Hemophilia Activities List, MCS; mental component summary. NA; not available, PCS; physical component summary, QOL: quality of life, TAR; total ankle replacement, TKA; total knee arthroplasty^⓪

RCT や非ランダム化比較研究、手術の有無を長期追跡した縦断研究は確認されなかった。対象年齢は概ね30～50歳で、膝滑膜切除の1研究のみ16歳を含んだ。追跡期間は1年から最長12年まで幅があった。

ADL/QOL 評価はSF-36が12研究で最も多く、SF-12が2研究、Haem-A-QoLが1研究、HALが1研究であった。転帰として、TKAではSF-36が統計学的に有意改善した研究が7件あり、1件は統計解析を実施していなかった。TARではSF-36を用い、1件は身体・精神の両面で有意改善、もう1件は解析なしだが標準集団と同等水準と報告した。膝滑膜切除ではSF-36の総合および身体面は改善した一方、精神面は改善が乏しい、または参照集団より低値とする報告があった。SF-12は身体スコアの有意改善が示され、精神スコアは有意差なし、別研究では術前値が提示されなかった。Haem-A-QoLはTKA後5年以上で術前よりスコア低下（QOL改善）を示した。HALは足関節牽引術後、下肢の基本機能は12か月以降、複合機能は24か月以降に術前より改善したと報告された。

D. 考察

研究①

本研究の意義は、第一に血友病性関節症に対する外科的介入後の治療実態と効果を解明することにある。反復的な関節内出血は慢性的な損傷を招き、患者の生活を著しく阻害するが、具体的な手技や術後経過、治療効果に関する包括的なデータはこれまで不十分であった。多施設共同研究を通じてこれらの現状を可視化することは、学術的・臨床的な基盤を構築する上で極めて重要な一歩となる。第二に、蓄積されたデータに基づき適切な手術適応を確立できる点が挙げられる。外科的介入は高い治療効果が期待できる反面、相応のリスクを伴う。本研究の結果は、最適な外科的治療とその後のリハビリテーション治療の選択における客観的な指標となり、より安全で精密な医療提供を可能にする。最終的には、適切な外科的治療の普及が、血友病性関節症患者の疼痛軽減のみならず、ADLおよびQOLを向上させることに直結する。

研究②

血友病性関節症に対する手術後のADL/QOLについては、多くの研究で特に身体機能面の改善が報告された一方、妥当性が確立した尺度の使用は必ずしも十分ではなく、精神面の改善は一貫しない傾向がみられた。評価時期は、術後数週間から10年以上まで評価タイミングが大きくばらつき、標準化されたフォローアップ間隔は確認できなかった。TKA、TAR、滑膜切除、足関節牽引など複数手技で改善が示されたものの、手技・対象者特性・追跡期間が不均一で、結果の統合解釈には限界があった。

評価尺度についてTKAとSF-36の組合せが最多であった。SF-36は汎用的健康尺度として広く使われ、血友病患者におけるQOL評価でも一定の合意があるとされる。しかし本レビューでは研究数が限られ、年齢や追跡期間の差も大きいいため、術後QOLの一般化には慎重な解釈が必要である。評価時期は1～5年に集中する研究が多く、リハビリテーションや機能安定化を踏まえた中期評価の重要性が示唆される一方、早期（術後1年以内）に複数時点で回復過程を追う研究や、長期の持続効果・晩期合併症を捉える研究もあり、短期～長期の双方を見据えた評価が求められる。

血友病特異的尺度（HAL、Haem-A-QoL）は術後研究でほとんど用いられておらず、汎用尺度中心では疾患固有の負担（出血管理、長期的制約など）を十分に反映できない可能性がある。術後アウトカムが「身体機能」中心に偏りやすいこと、ICFの区分上「活動・参加」と「心身機能」の境界が曖昧な尺度が混在することも、標準化の障壁と考えられる。さらに、含まれた研究は高いエビデンスレベルの比較研究が乏しく、地域差（有病率やフォロー体制）も結果解釈に影響し得る。今後は、血友病特異的評価と整形外科的回復評価を統合した標準化プロトコルの整備、ならびに前向き・比較研究による長期的ADL/QOL軌跡の検証が重要である。

E. 結論

スコーピングレビューを通じ、外科的介入が血友病性関節症患者の身体的QOL改善に寄与する可能性が示された一方、評価尺度の標準化や疾患特異的評価の不足といった課題が浮き彫りとなった。現在継続中の多施設実態調査では、国内における具体的

な手術適応や術後経過の集計・解析を進めており、これら臨床現場の実態とレビュー知見を統合する。最終的には、適切な術後リハビリテーションを提示するガイドブックの策定により、エビデンスに基づいた外科的治療の普及を図り、患者の ADL および QOL のさらなる向上に貢献することを目指す。

F. 健康危険情報

なし

G 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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

非加熱血液凝固因子製剤による HIV 感染血友病等患者の
長期療養体制の構築に関する患者参加型研究
(運動機能低下対策)

血友病性関節症に対する外科的治療の実態調査研究

三上幸夫(広島大学病院リハビリテーション科)

送付先
734-8551 広島県広島市南区霞 1-2-3
広島大学病院リハビリテーション科
担当:三上幸夫(教授)、浅枝諒(理学療法士)
TEL:082-257-5566 FAX:082-257-5594

D-050

基本情報

① 生年月日	(西暦) 年/ 月/ 日
② 基礎疾患	血友病 A / 血友病 B / その他(種類)疾患 / 二次・三次感染
③ 重症度 (血友病の場合)	軽度 / 中等度 / 重度
④ 年齢	歳
⑤ 性別 (○をつけてください)	男性 / 女性 / その他
⑥ HIV (○をつけてください)	該当 / 非該当
⑦ AIDS (○をつけてください)	該当 / 非該当
⑧ 既往症・併存疾患(以下の欄に疾患名を記載ください)	
⑨ インビター (血友病の場合)	該当 / 非該当
⑩ 止血療法(血友病の場合) (○をつけてください)	定期補充療法 / オンデマンド療法 / その他()
⑪ 予備止血療法(血友病の場合) (○をつけてください)	該当 / 非該当

血友病性関節症 外科的治療患者の情報

	1回目	2回目	3回目	4回目以上
手術日時(西暦)	年/ 月/ 日	年/ 月/ 日	年/ 月/ 日	年/ 月/ 日
外科的治療を行った関節	右 / 左 / 両側 肘 / 膝 / 足 / その他()	右 / 左 / 両側 肘 / 膝 / 足 / その他()	右 / 左 / 両側 肘 / 膝 / 足 / その他()	右 / 左 / 両側 肘 / 膝 / 足 / その他()
外科的治療の適応理由	<input type="checkbox"/> 関節可動域制限 <input type="checkbox"/> 疼痛 <input type="checkbox"/> 変形 <input type="checkbox"/> 筋力低下 <input type="checkbox"/> ADL 低下 <input type="checkbox"/> QOL 低下 <input type="checkbox"/> その他 ()	<input type="checkbox"/> 関節可動域制限 <input type="checkbox"/> 疼痛 <input type="checkbox"/> 変形 <input type="checkbox"/> 筋力低下 <input type="checkbox"/> ADL 低下 <input type="checkbox"/> QOL 低下 <input type="checkbox"/> その他 ()	<input type="checkbox"/> 関節可動域制限 <input type="checkbox"/> 疼痛 <input type="checkbox"/> 変形 <input type="checkbox"/> 筋力低下 <input type="checkbox"/> ADL 低下 <input type="checkbox"/> QOL 低下 <input type="checkbox"/> その他 ()	<input type="checkbox"/> 関節可動域制限 <input type="checkbox"/> 疼痛 <input type="checkbox"/> 変形 <input type="checkbox"/> 筋力低下 <input type="checkbox"/> ADL 低下 <input type="checkbox"/> QOL 低下 <input type="checkbox"/> その他 ()
術式	<input type="checkbox"/> 人工関節置換術 <input type="checkbox"/> 滑膜切除術 <input type="checkbox"/> 関節固定術 <input type="checkbox"/> 骨切り術 <input type="checkbox"/> その他 ()	<input type="checkbox"/> 人工関節置換術 <input type="checkbox"/> 滑膜切除術 <input type="checkbox"/> 関節固定術 <input type="checkbox"/> 骨切り術 <input type="checkbox"/> その他 ()	<input type="checkbox"/> 人工関節置換術 <input type="checkbox"/> 滑膜切除術 <input type="checkbox"/> 関節固定術 <input type="checkbox"/> 骨切り術 <input type="checkbox"/> その他 ()	<input type="checkbox"/> 人工関節置換術 <input type="checkbox"/> 滑膜切除術 <input type="checkbox"/> 関節固定術 <input type="checkbox"/> 骨切り術 <input type="checkbox"/> その他 ()
術後問題点	<input type="checkbox"/> 関節可動域制限 <input type="checkbox"/> 疼痛 <input type="checkbox"/> 変形 <input type="checkbox"/> 筋力低下 <input type="checkbox"/> ADL 低下 <input type="checkbox"/> QOL 低下 <input type="checkbox"/> その他 ()	<input type="checkbox"/> 関節可動域制限 <input type="checkbox"/> 疼痛 <input type="checkbox"/> 変形 <input type="checkbox"/> 筋力低下 <input type="checkbox"/> ADL 低下 <input type="checkbox"/> QOL 低下 <input type="checkbox"/> その他 ()	<input type="checkbox"/> 関節可動域制限 <input type="checkbox"/> 疼痛 <input type="checkbox"/> 変形 <input type="checkbox"/> 筋力低下 <input type="checkbox"/> ADL 低下 <input type="checkbox"/> QOL 低下 <input type="checkbox"/> その他 ()	<input type="checkbox"/> 関節可動域制限 <input type="checkbox"/> 疼痛 <input type="checkbox"/> 変形 <input type="checkbox"/> 筋力低下 <input type="checkbox"/> ADL 低下 <input type="checkbox"/> QOL 低下 <input type="checkbox"/> その他 ()
以下は記載可能な範囲				
手術時間	分	分	分	分
出血量	ml	ml	ml	ml
術前・術後輸血	あり / なし	あり / なし	あり / なし	あり / なし
凝固因子補充	ありの場合()	ありの場合()	ありの場合()	ありの場合()
術後合併症	あり / なし	あり / なし	あり / なし	あり / なし
再手術	ありの場合()	ありの場合()	ありの場合()	ありの場合()

血友病性関節症 身体機能評価(記載可能な場合のみ)

① 評価日時	(西暦) 年/ 月/ 日			
	右1回目	右2回目	左1回目	左2回目
握力				
片脚立位(開眼)				
片脚立位(閉眼)				
	1回目		2回目	
10m 歩行試験				
	歩行距離		Borg scale(呼吸)	Borg scale(下肢)
6分間歩行試験				
測定時の Barthel index	点			
その他評価、スコア (JOA スコア、KOOS 等)				