

良好な止血管理下にある現代の血友病患者の筋骨格機能

廻角侑弥^{1*}, 坂田飛鳥^{1,2}, 嶋 緑倫¹, 野上恵嗣^{1,3}

Musculoskeletal function in people with haemophilia receiving modern haemostatic therapy

Yuya MAWARIKADO, Asuka SAKATA, Midori SHIMA, Keiji NOGAMI

Key words: haemophilia, physical function, gait analysis, physical activity, infrared thermography camera

1. 血友病患者と筋骨格機能

血友病は、第VIIIまたはIX因子の欠乏により出血傾向を呈する遺伝性疾患であり、関節内出血は主要な症状の一つである。出血を伴う関節内の炎症は強い疼痛を引き起こし、繰り返されることで滑膜の慢性炎症や関節構造の破壊をもたらし、血友病性関節症 (haemophilic arthropathy: HA) へと進行する¹⁾。特に肘関節、膝関節、足関節に好発し、関節可動域の制限や疼痛を通じて運動機能の低下を引き起こす。近年、定期補充療法の進歩により、良好な止血管理下にある現代の血友病患者 (patient with haemophilia: PwH) の関節内出血は著しく減少している^{2,3)}。しかしながら、マイクロブリーディングや出血を伴わないHAの進行も報告されており⁴⁾、画像検査では捉えきれない筋骨格機能の早期変化の発見に注目が集まっている。血友病患者における運動機能異常は、関節構造の変化だけでなく、疼痛の増悪や筋力低下、関節可動域の制限などが複雑に絡み合っ形成される。とりわけ歩行や身体活動量は、これら筋骨格系の多要素的な障害を最も反映しやすい。今後、製剤による出血制御のみにとどまらず、筋骨格機能を長期的に維持・改善する視点が血友病診療においてますます重要となる。

2. 血友病患者の歩行特性

こうした課題を踏まえ、近年注目されているのが歩行分析を通じた筋骨格機能の定量的評価である。Zebris FDM-T (図1a)は、足底圧センサーを内蔵したトレッドミル型の動作解析装置であり、歩行中の足圧中心 (center of pressure: COP) の軌跡をリアルタイムに取得できる。特にバタフライダイアグラム (図1b) と呼ばれるCOP軌跡の視覚的表示を通して、歩行の左右対称性 (symmetry) や一歩ごとの変動性 (variability) を定量的に評価できる点が特徴である。これにより、従来の関節単位の評価では捉えきれなかった運動機能障害の早期検出が可能になると考えている。さらにFDM-Tでは、歩行周期の中でも踵接地から蹴り出しにかけての片脚支持ライン (single-limb support line: SLSL) に着目し、その軌跡の長さや変動性を視覚化できる (図1c)。これは、足部のロッカー機構 (heel, ankle, forefoot rocker) の使用状況を示すものであり、推進力や安定性の評価にも有用である^{5,6)}。

特筆すべきは、HAを有さない若年PwHにおいて、Haemophilia Joint Health Score (HJHS) スコアに異常がなく、疼痛や画像上の異常が認められないにもかかわらず、FDM-Tによる解析で健常者よりも歩

¹ 奈良県立医科大学血栓止血医薬生物学共同研究講座, ² 奈良県立医科大学輸血部, ³ 奈良県立医科大学小児科学

*責任者連絡先: 奈良県立医科大学血栓止血医薬生物学共同研究講座 (〒634-8521 奈良県橿原市四条町840番地)

Tel: 0744-22-3051, Fax: 0744-29-8802, E-mail: ymawarikado@naramed-u.ac.jp



この記事はクリエイティブ・コモンズ[表示 - 非営利 - 継承4.0国際]ライセンスの下に提供されています。
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ja>

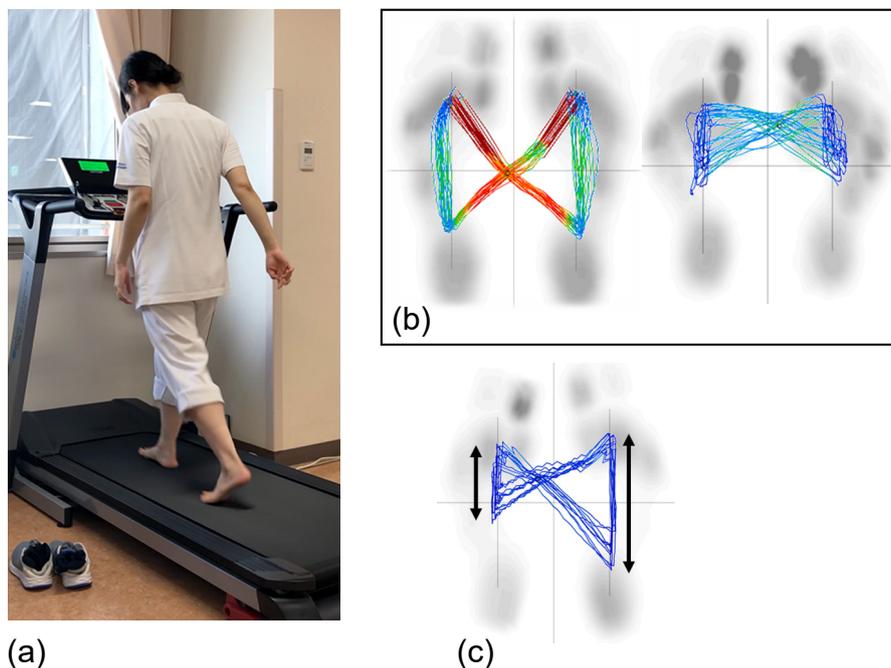


図1 Zebris FDM-T Treadmillによる歩行解析の計測風景と代表的なバタフライダイアグラム

(a) Zebris FDM-T Treadmill (以下、FDM-T) は、歩行中の足底にかかる圧力の分布をもとに歩容を解析する装置である。FDM-Tでは、トレッドミル上を数十秒間歩行するだけでデータの収集が可能であり、解析も自動的に行われることから、被験者への負担が少なく、臨床における汎用性の高い計測手法である。

(b) 左側は健常な非血友病患者、右側はHAを有さないPwHにおける代表的なバタフライダイアグラムを示している。これらの図においては、足圧中心交差点 (centre of pressure intersection: COPI) の対称性および変動性を、2次元座標系を用いて定義・算出している。HAを有さないPwH (図右) のバタフライダイアグラムは、不規則な軌跡を示していることがわかる。

(c) [↑] で示すのは、短い/長い片脚支持ラインを示す代表的なバタフライダイアグラムである。左右対称な荷重移動がなされていれば、図1cのように片脚支持ラインに大きな左右差は生じない。

行速度が遅く、COP軌跡の不安定性 (変動量) や非対称性が明らかになった点である⁷⁾。これは、関節構造の変化が明確に表れる以前から、機能的な障害や心理的要因によって歩行が影響を受けている可能性を示唆している。加えて、歩行速度の低下はロッカー機構の使用制限やCOP軌跡の短縮と関連しており、さらなる歩行の不安定化を引き起こすと考えられる。このような歩容の変化は、高齢者における運動機能低下の前段階「プレフレイル」においてもしばしば観察されるが⁸⁾、我々の研究結果よりPwHでは10~20代の比較的若年層においても同様の傾向が認められている。これは、将来的なHAの進行リスクを示唆する警告サインであり、より早期からの介入を行う根拠となり得る。今後、歩行分析を軸とした評価体系の確立とともに、リハビリテーション科 (理学療法, 作業療法) との連携がより重要となって

くる。COP軌跡を分析した歩行評価は簡易かつ定量的な方法であり、血友病診療における次世代のフィジカルアセスメントとして、筋骨格機能の維持とQOL向上に貢献することが期待される。

3. 血友病患者の身体活動量

PwHにおける筋骨格機能の維持には、日常的な身体活動量 (physical activity: PA) の確保が不可欠である。上述したように、関節機能の低下や歩行の不安定性は、たとえ構造的異常が認められなくとも早期から出現し得る。これらの変化はPAの減少とも密接に関連しており、HAの進行を助長する悪循環を形成する可能性がある。臨床的には製剤による出血制御が良好であり、HAを有さない若年PwHにおいても、生活下でのPAが十分であるとは限らない。

このような背景から、PAの実態を定量的に把握し、適切な介入に結びつける評価と戦略が求められている。近年では、加速度計やウェアラブルセンサーの発達により、日常生活下でのPAを客観的かつ連続的に評価することが可能となっている。我々は三軸加速度計ActiGraphを用いて、HAの有無によって分類したPwHのPAと、健常者群との比較を行った⁹⁾。その結果、HAを有するPwH群では、1週間の中で10分以上連続した中強度以上のPA (moderate to vigorous physical activity: MVPA) を一度も達成できなかった者が過半数を占めていた(中等度以上のPAとは速歩き以上の活動度)。さらに、HAを有さない若年PwH群においても、MVPAやそのbout頻度(中等度以上のPAの継続的な活動の回数)は健常群に比べて有意に低かった。表1にPwH2群と健常者群のPAレベル毎の値、図2に各被験者のbout頻度を示す。PwHはHAの有無にかかわらず、PAが抑制される傾向にあることが示唆され、このような傾向は出血リスクへの潜在的な不安や、幼少期からの過保護、自己効力感(self-efficacy)の低さといった心理社会的因子によって形成される行動パターンに起因している可能性がある^{10, 11)}。Buxbaumら¹²⁾やBroderickら¹³⁾の報告でも、慢性的な運動回避行動は思春期から成人期にかけて持続し、PAの低下に結びついていることが示されている。また、第2節に述べた我々の歩行分析研究⁷⁾において、HAを有さないPwHであっても歩行速度の低下や一歩ごとの変動性の増加が観察されており、こうした歩行特性の変化がPAの低下に影響を与えている可能性がある。PAの低下は、HAの進行リスクを高めるのみならず、心血管系疾患やサルコペニア、メタボリックシンドロームなどの併存症のリスクにも直結する。特に10分以上の継続的なMVPA boutは、筋骨格系の健康維持や心肺機能改善に対して明確な効果があることが報告されている^{14, 15)}。しかしながら、本邦のPwHにおいて、このような持続的なMVPAが十分に確保されていない実態が今回の研究で明らかとなった。こうした背景を踏まえ、血友病診療においては、単なる止血管理にとどまらず、身体活動の推進を視野に入れた包括的な介入が求められる。特にHAを有さないPwHに対しては、構造的障害が生じる前の

早期から、運動への抵抗感を軽減し、自己効力感を高める教育的介入が重要である。さらに、加速度計や圧センサーなどの客観的評価ツールを用いた活動モニタリングは、患者の現状を可視化し、個別性の高いリハビリテーション戦略や運動処方へとつなげる上で有効である。

4. 血友病患者の疼痛部位に対する赤外線評価

PwHにおける疼痛は、筋骨格機能の低下やPAの減少と密接に関係しており、特に関節内出血を伴う急性または慢性的な関節痛は、運動回避の大きな誘因となりうる。従来、疼痛評価は患者の自己申告や問診に依存しており、定量的かつ客観的に評価する手段は限られていた。しかしながら、画像所見に異常が認められない段階であっても、患者が「違和感」や「潜在的な痛み」を訴えるケースは少なくなく、臨床的な判断が困難なことも多い。このような背景から、非侵襲的かつ定量的に患部の炎症徴候を可視化する方法として赤外線サーモグラフィ(infrared thermography: IRT)が注目されている。IRTは、皮膚表面から放射される赤外線を検出し、体表温度の空間分布を画像化する技術である。関節周囲の温度上昇は、局所の炎症や血流増加を反映しており、IRTによりこれらの変化を視覚的に把握することが可能となる。特に、非対称性(temperature asymmetry)や局所的なホットスポットの存在は、疼痛や炎症の生理的指標となり得るとされている¹⁶⁾。

我々のグループは、足関節・膝関節・肘関節においてIRTを実施した結果、PwHの主観的な症状と温度左右差が概ね一致し、特に急性の症状においては健側との差が1.0°C以上になる例が多く認められた¹⁶⁾。IRTの最大の利点は、非接触・非侵襲であり、評価時間も短く、再現性の高い画像を得られる点である。また、他の画像評価(MRIや超音波)に比して装置の可搬性に優れ、ベッドサイドや在宅医療においても導入しやすい。さらに、継続的に測定を行うことで、症状の増悪・寛解のモニタリングにも応用可能である。実際、治療前後のIRT画像比較により、温度非対称性の改善が疼痛軽減と一致する症例も報告されており、介入効果の評価にも有用と考え

表1 PwH群および非PwH群における活動度の3群間比較

	HAを有する PwH (n = 19)	HAを有さない PwH (n = 12)	非PwH (n = 15)	3-arm comparison		
				p value	Statistic value	Comparison among groups
身体活動量						
安静期間 (%)	78.9±12.5	78.8±7.1	76.3±5.8	0.549	0.612	
軽活動期間 (%)	16.7±9.6	14.5±3.4	12.4±3.2	0.114	2.351	
MVPA (%)	4.4±5.2	6.7±5.2	11.3±3.4	0.001	11.117	††, †††
MVPA bout (bouts)	3.3±5.7	4.5±5.5	20.0±10.2	0.001	16.148	††, †††

†† HAを有さないPwH vs 非PwH, $p < 0.05$

††† HAを有するPwH vs 非PwH, $p < 0.05$

HAを有するPwH群, HAを有さないPwH群, コントロールの非PwH群の3群間で活動度の比較を行った. 各群間の平均値の差を検討するために, 一元配置分散分析 (one-way ANOVA) を実施した. 分散分析の結果, 群間に有意な差が認められた場合には, 事後解析としてTukeyの多重比較検定を実施した.

検定の結果, 3群間において安静期間と歩行レベルの活動である軽活動期間には有意差を認めなかった. 中等度以上の活動レベルであるMVPAとMVPAの運動継続回数を示すMVPA boutにおいて, PwHの2群はコントロールの非PwH群よりも有意に低い値を示した.

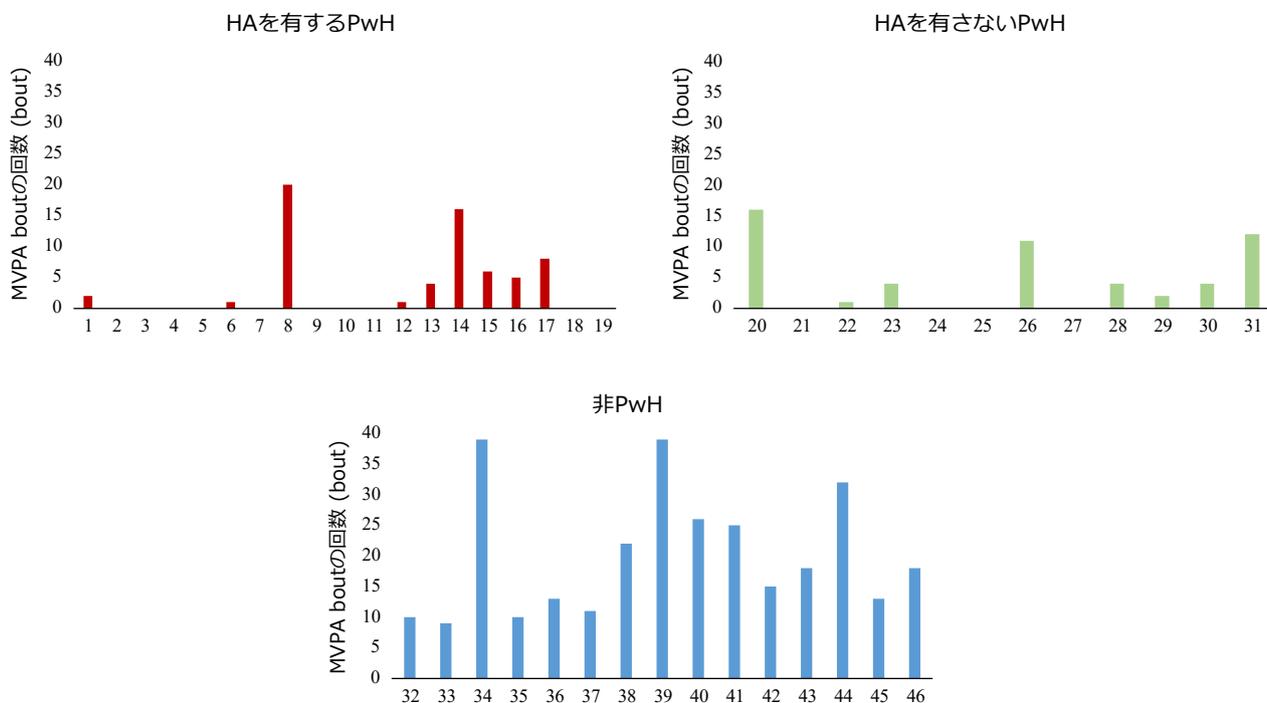


図2 PwH群および非PwH群におけるMVPA boutの特徴

MVPA bout (中等度以上の身体活動継続時間)を被験者ごとに示したものである. 赤はHAを有する血友病群, 薄緑はHAを有さない血友病群, 青は非血友病群を示している. 明らかなように, 非血友病群 (青) では, 10分以上の身体活動を継続できた被験者が多く認められた. 一方, HAの有無にかかわらず血友病の2群 (赤および薄緑) では, 10分以上の活動継続が一度もみられなかった被験者や, MVPA boutの回数自体が少ない被験者が含まれていた. 注目すべき点として, 薄緑で示されるHAを有さない血友病群において, 中等度以上の身体活動を十分に継続できていない実態が明らかとなったことである.

られる¹⁷⁾。一方、IRTには測定環境や手技の標準化が必要不可欠であり、室温・湿度・測定距離・暗所条件などの影響を受けやすいという特性を有する。また、皮膚表面温度はあくまで間接的指標であり、深部関節内の出血や炎症を直接捉えることはできない。さらに、皮膚の厚みや体毛、発汗の有無など個人差も影響しうるため、定量的評価には適切な校正およびプロトコルの整備が求められる¹⁸⁾。

以上のように、IRTはPwHの疼痛や炎症徴候を客観的に補足する有力なツールであり、他の臨床評価と併用することで、症状の早期発見や治療介入の判断材料として役立つことが期待される。今後は、IRTを含めた統合的アセスメントモデルを構築することで、疼痛管理の質向上およびQOLの維持・向上に寄与する新たな臨床指標としての確立が求められる。

5. まとめ

現代のPwHにおける筋骨格機能と身体活動に焦点を当て、歩行分析や加速度計、IRTを用いた最新の評価手法を紹介した。定期補充療法や非因子製剤の進歩により顕性出血は大きく減少したが、HAを伴わない患者においても歩行機能の不安定性や活動量の低下が観察されており、出血制御だけでは捉えきれない機能的課題が浮き彫りとなっている。歩容解析機器や活動量計、IRTといった客観的評価手法は、従来の主観的評価を補完し、早期の機能変化を検出する有力なツールとして期待される。今後は、これらの評価を活用した個別化介入の設計や、患者教育・行動変容支援と統合した包括的管理戦略の構築が求められる。血友病診療における次世代のフィジカルアセスメントの確立が、QOL向上と関節障害の予防に大きく寄与するだろう。

著者全員の利益相反 (COI) の開示：

嶋 緑倫：講演料・原稿料など (中外製薬)、研究費 (受託研究, 共同研究, 寄付金, 治験等) (中外製薬)、企業などが提供する寄附講座 (中外製薬)

野上恵嗣：講演料・原稿料など (中外製薬)、研究費 (受託研究, 共同研究, 寄付金, 治験等) (中外製薬)、企業などが提供する寄附講座 (中外製薬)

廻角侑弥, 坂田飛鳥：企業などが提供する寄附講座 (中外製薬)

文献

- 1) Roosendaal G, Lefeber FP: Pathogenesis of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* **12** Suppl 3: 117–121, 2006.
- 2) Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al.: Definitions in hemophilia: Communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* **12**: 1935–1939, 2014.
- 3) Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al.: Efficacy of emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med* **377**: 809–818, 2017.
- 4) Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al.: Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* **357**: 535–544, 2007.
- 5) Perry J: Gait analysis: Normal and pathological function. Thorofare NJ, SLACK Inc., 1992.
- 6) Yanguma-Muñoz N, Bayod J, Cifuentes-De la Portilla C: A single computational model to simulate the three foot-rocker mechanisms of the gait cycle. *Sci Rep* **14**: 29051, 2024.
- 7) Mawarikado Y, Sakata A, Inagaki Y, et al.: Force-sensing treadmill gait analysis system can detect gait abnormalities in hemophilia patients without arthropathy. *Haemophilia* **30**: 780–790, 2024.
- 8) Zhang X, Li F, Hobbelen HSM, et al.: Gait parameters and daily physical activity for distinguishing pre-frail, frail, and non-frail older adults: A scoping review. *J Nutr Health Aging* **29**: 100580, 2025.
- 9) Mawarikado Y, Sakata A, Shima M, et al.: Quantitative evaluation on physical activity in people with hemophilia. ISTH 2025 (Washington), June 2025.
- 10) Putz P, Klinger M, Male C, et al.: Lower physical activity and altered body composition in patients with haemophilia compared with healthy controls. *Haemophilia* **27**: e260–e266, 2021.
- 11) Kennedy M, O’Gorman P, Monaghan A, et al.: A systematic review of physical activity in people with haemophilia. *Haemophilia* **27**: 967–981, 2021.
- 12) Buxbaum NP, Ponce M, Saidi P, et al.: Psychosocial correlates of physical activity in adolescents with haemophilia. *Haemophilia* **16**: 656–661, 2010.
- 13) Broderick CR, Herbert RD, Latimer J, et al.: Patterns of physical activity in children with haemophilia. *Haemophilia* **19**: 59–64, 2013.
- 14) White DK, Gabriel KP, Kim Y, et al.: Do short spurts of physical activity benefit cardiovascular health? The CARDIA Study. *Med Sci Sports Exerc* **47**: 2353–2358, 2015.
- 15) Saint-Maurice PF, Troiano RP, Bassett DR Jr, et al.: Moderate-to-vigorous physical activity and all-cause mortality: Bouted MVPA vs non-bouted MVPA. *J Am Heart Assoc* **7**: e007678, 2018.
- 16) Kawasaki R, Sakata A, Hosoda C, et al.: The use of infrared thermography for non-invasive detection of bleeding and musculoskeletal abnormalities in patients with hemophilia: An observational study. *Thromb J* **21**: 70, 2023.
- 17) Schiavon G, Capone G, Frize M, et al.: Infrared thermography for the evaluation of inflammatory and degenerative joint diseases: A systematic review. *Cartilage* **13** suppl 2: 1790S–1801S, 2021.
- 18) Ring EF, Ammer K: Infrared thermal imaging in medicine. *Physiol Meas* **33**: R33–R46, 2012.