

1. 基礎

病患者であった。Alexeiの出血に対する痛みを和らげ、皇帝と皇后の信頼を得たとされるのがRasputinである。1918年、Alexeiはロシア革命で家族とともに銃殺されたといわれている^{2, 3)}。

Victoria女王の五女Beatriceも保因者であり、その次男と三男が血友病であった。次男Leopold(1889-1922)は膝関節の手術中に死亡したとされ、三男Maurice(1891-1914)は第一次世界大戦中に戦死した。Beatriceの長女EugenieはスペインのAlfonso XIII世と結婚して5男2女をもうけたが、このうち、長男と五男が血友病であった。長男Alfonso(1907-1938)はマイアミで電話ボックスに衝突後、死亡し、五男Gonzalo(1914-1934)はオーストリアでドライブ中に自転車を避けようとして壁に激突し、腹部の出血で死亡した。ちなみに、四男Juanの長男Juan Carlos I世は現在のスペイン国王である^{2, 3)}。

幸い、Victoria女王の長男Edward VII世は出血性素因を受け継がず、英国王室には伝搬しなかったが、Victoria女王の息子、孫、ひ孫の代まで合わせて10名の血友病患者が発生した。しかし、それ以降の世代のヨーロッパ王室には血友病患者は現れていない。

4 “hemophilia”の名前の由来

“hemophilia”という名前の由来については、Brinkhousの著書に詳しく書かれている⁴⁾。もともとはギリシャ語の“haima”(blood)と“philein”(to love)に由来する言葉で、いつの頃からか一般に使われていたようであるが、その起源は明らかでない。ウィーン・アートミュージアムにあるPaolo Veronese(1570)作の出血している婦人像のタイトルは“La Guérison de l'hémophilique”と呼ばれ、すでに1800年以前に名付けられたものだといわれている⁴⁾。しかし医学史上、最初に“hemophilia”という言葉を用いたのは、ドイツ人医師でチューリッヒ大学の教授であったJohann Lukas Schönlein(1793-1864)といわれている⁴⁾。彼は1823年当時、男女にかかわらず、出血者全般に対して、“hemophilia”と呼んでいたようであるが、1828年頃にかけて次第に出血性素因のある男性に対して使うようになったという。

医学文献上、初めて“hemophilia”という言葉が使用されたのは、Schönleinの弟子であるFriedrich Hopffの1828年の論文『Ueber die Haemophilie oder die erbliche Anlage zu tödtlichen Blutungen』のなかである⁴⁾。その後しばらくの間、“hemorrhaphilia”と併用して使われる時代が続き、1854年のVirchowの著書でも同意語として扱われていたが、次第に“hemorrhaphilia”という言葉は使われなくなったという⁴⁾。

2. 血友病の診断学

1 凝血学的進歩

患者の血液に凝固欠損があるという最初の報告を行ったのはWard(1819)である^{2, 3)}。その

後 1839 年, Liston が患者のけがから出血した血液がゆっくり固まることを観察^{2, 4)}し, 1893 年 Wright は, 毛細管内で患者血液が固まるのが遅いことを観察した²⁻⁴⁾。しかし, 血友病の本態に迫る凝血学的なアプローチは 20 世紀まで待たなければならなかった。

1905 年 Sahli は, 患者の血液は組織トロンボプラスチンによって正常に凝固が加速されることを観察した^{2, 4)}。1911 年には Addis は, 患者のプロトロンビンは正常であるが, トロンピンへの転換が遅れることを示した。さらに, 患者の血液に正常血漿からの酸性沈殿物を加えると凝固障害が補正されることを観察した²⁻⁴⁾。1937 年, Patek & Taylor はこの血漿酸性沈殿物を "globulin substance" と呼び, Berkefeld フィルターで除去されない(細胞成分を含まない)ことを示した。そして, その静注により, 血友病患者の凝固時間が短縮することを示した²⁻⁴⁾。後に, この沈殿物は抗血友病グロブリン(AHG: anti-hemophilic globulin)と呼ばれるようになった。1939 年 Brinkhous も, 血友病患者ではこのグロブリンが欠損していることを示し, 後に抗血友病因子(AHF: anti-hemophilic factor)と呼んだ⁴⁾。

2 血友病 A と血友病 B の鑑別

1924 年, Feissly は血友病患者の血液を別の患者に輸血すると凝固時間の延長がいくらか改善することを観察していた⁴⁾。1944 年, ブエノスアイレスの Pavlovsky は患者間の血液を混合し, 相互補正が認められることを報告^{2, 3)}。1950 年, Koller らも Tenna 家系と Möena 家系の患者血漿は相互に補正されることを報告した²⁾。これによって, これまで血友病と考えられていた症例は単一ではないことが明らかとなった。

1952 年サンフランシスコの Aggeler らは, AHG とは異なる血漿因子の欠乏による出血性素因を plasma thromboplastin component (PTC: 血漿トロンボプラスチン成分) 欠乏症と呼び, 新しい疾患として報告した^{2, 3)}。ニューヨークの Schulman & Smith は Aggeler らと同様の内容の症例を数日遅れで Blood 誌に投稿した^{2, 3)}。同じく 1952 年, 英国オックスフォードの Biggs らは同様の出血性素因 7 例を観察し, 第 1 例の患者 Stephen Christmas にちなんで Christmas 因子欠乏症(Christmas 病)とし, British Medical Journal 誌のクリスマス号に報告した^{3, 3)}。

1953 年 Cramer らによって, 古典的血友病は血友病 A, PTC 欠乏症(Christmas 病)は血友病 B と呼ばれるようになった³⁾。1962 年, 血液凝固因子命名のための国際委員会が開かれ, AHF は第 VIII 因子, PTC は第 IX 因子と呼ばれることが決められた。一方, わが国初の血友病 B は 1956 年, 吉田らにより報告された⁵⁾。

3 血友病の免疫・生化学的進歩

1968 年, Roberts らは血友病 B 患者の 10% にインヒビター中和能を有する CRM (cross-reacting material: 交叉反応物質) が存在すると報告した⁵⁾。同年, Hoyer らは血友病 A 患者の

1. 基礎

なかで、インヒビターに対する中和能を有するものを CRM-positive、中和能のないものを CRM-negative と呼んだ⁵⁾。1978年、Peakeらは高力価同種抗体を用いた免疫放射定量測定法 (IRMA: immunoradiometric assay) による第Ⅷ因子抗原 (FⅧ:CAg [factor Ⅷ coagulant antigen]) 測定法を考案した⁵⁾。1982年、Fulcherらは抗 VWF (von Willebrand factor:フォンヴィレブランド因子) モノクローナル抗体カラムで、第Ⅷ因子を高度に純化することに成功し⁶⁾、この方法は現在市販されているモノクローナル抗体製剤の開発に発展した。

一方、第Ⅸ因子も1975年頃から陰イオン交換ゲルやヘパリンセファロースクロマトグラフィーで高度純化物が得られるようになり、それを基にした異種抗体の作製が可能となり、Laurell (ローレル) 法や ELISA (酵素結合免疫吸着測定) 法による第Ⅸ因子抗原の検索が行われるようになった⁵⁾。さらに、1980年頃から抗第Ⅸ因子モノクローナル抗体を用いて、少量の患者血漿からの純化が可能になり、異常第Ⅸ因子蛋白の生化学的解析が可能になった⁵⁾。

4 血友病の分子生物学の進歩

1982年、Kurachiら、Chooらのグループはそれぞれ、第Ⅸ因子遺伝子のクローニングに成功し、1984年には米国の Genentech Inc と Genetics Institute の研究グループにより、それぞれ第Ⅷ因子遺伝子のクローニングが行われた⁵⁾。これらにより、第Ⅷ因子、第Ⅸ因子遺伝子それぞれの全塩基配列が決定され、アミノ酸配列による蛋白一次構造が決定された。この結果、血友病AならびにB患者家系の遺伝学的解析が次第に行われるようになった。

cDNA (相補的デオキシリボ核酸) あるいは遺伝子内断片をプローブとし、制限酵素で切断した DNA (デオキシリボ核酸) 断片の長さをサザンブロット法で観察する制限酵素断片長多型 (RFLP: restriction fragment length polymorphism) によって、血友病患者家族の保因者診断や出生前診断が可能になった⁵⁾。さらに、患者 DNA の特定の遺伝子部位を PCR (ポリメラーゼ連鎖反応) で増幅させ、シーケンス解析を行って、遺伝子の欠失や点変異、逆位、フレームシフトなどの遺伝子異常が次々に明らかにされた^{5) 6)}。このうち、第Ⅷ因子遺伝子のイントロン22の逆位は、1993年に Lakichらによって報告され、その後、重症血友病A患者遺伝子異常の約40%を占めることが明らかとなった⁶⁾。

3. 血友病治療の進歩

1 古典的治療法

最も古い治療法として前述の Albucasis (936-1013) の著書のなかには、止血困難な男性の最善の治療法として焼灼術 (cautery) についての記載がある。現実的な治療法として、1934年、MacFarlane はラッセル蛇毒が血友病患者の血液凝固を促進する作用があることを観察し、後

に局所薬として市販化された³⁾。このほか、1936年には卵白の臭化抽出物の有効性が“The Lancet”に報告されたり、ピーナッツ粉末の有効性が1960年代の“Nature”や“The Lancet”に掲載されるなど、血友病の本質的な治療である補充療法が確立するまでの間は様々な治療法が試みられていた³⁾。

2 輸血治療から補充療法へ

1832年のSchönleinの講義ノートにはすでに輸血の有用性についての記載⁴⁾があるが、血友病患者に対する最初の輸血成功例は1840年、英国の外科医であるSamuel Armstrong Laneにより報告された²⁻⁴⁾。彼は、斜視の手術後に6日間出血が続いた11歳の少年に12オンスの新鮮血を輸血し、止血に成功した。しかし、この当時の輸血は供血者から受血者への直接的輸血が必要であったことや、血液型不適合など致死的な副作用が高率にみられたために、一般に広まることはなかった。その後1900年、Landsteinerによる血液型の発見で輸血の安全性が向上し、さらに1915年、Lewisohnによって抗凝固剤としてクエン酸ナトリウムが使用され、保存血による輸血が可能になった。これらの発見によってその後の輸血治療は大きく前進することになった⁷⁾。さらに、1923年にはローザンヌのFeisslyによって、クエン酸ナトリウム加血漿の輸注が血友病治療に導入された^{2, 7)}。

1944年、Cohnは低温下エタノール処理による血漿の分画化に成功^{3, 4, 7)}し、このうちCohn分画-Iが抗血友病活性を示すことを見出した。しかし、この分画の抗血友病活性が不安定なため、患者への効果は限られていた。1955年には、米国のLangdellらは血友病治療として初めて第Ⅷ因子を含む血漿分画を使用した³⁾。1958年スウェーデンのBlombäckらは、Cohn分画のうち比較的安定なI-O小分画を取り出すことに成功し、Nilssonはこの小分画を使って重症患者の少年に初めて予防投与を行った⁷⁾。また同年、血友病B患者に対する製剤として、第Ⅸ因子を含むプロトロンビン複合体製剤(PCC: prothrombin complex concentrates)が初めて使用可能となった⁷⁾。

一方、この頃には輸血血液の供給量の問題点を解決する方法として動物血の輸血も試みられた。1952年にはBrinkhousがブタ血漿を、1953年にはSpaet & Kinsellがウシ血漿を、1955年にはBidwellがウシやブタ血漿をそれぞれ輸注した⁴⁾。しかし、これら動物血漿は一過性には有効であったが、アレルギーや血小板減少など重篤な副作用があるため、その使用には限界があった。

1964年、スタンフォード大学のJudith Poolは血漿を凍結後、低温でゆるやかに融解した際に生じる沈殿物(クリオプレシピテート)に第Ⅷ因子が多く含まれることを見出し、その後、クリオ製剤として市販化された^{3, 4, 7)}。これまでの血漿分画と比べて、より多くの第Ⅷ因子を含み、比較的容易に製造することが可能であったため、血友病治療に画期的な進歩をもたらした

1. 基礎

た。さらに、1960年代後半には凍結乾燥した濃縮第Ⅶ因子製剤および第Ⅸ因子製剤が使用可能になり、血友病患者の重度出血や手術に対する対応が現実的に可能となった。わが国でも1967年、Cohn-I分画製剤が、1970年にはクリオプレシビテート製剤が使用可能となり、1972年には濃縮第Ⅸ因子製剤が、1978年には濃縮第Ⅶ因子製剤が市販された。

このように輸血治療が進歩し、プール血漿を原材料とした濃縮製剤が使用されるようになると、血液を介して伝搬する感染症が大きな問題となった。1982年には米国CDC(疾病予防管理センター)によって血友病患者における初のAIDS(acquired immunodeficiency syndrome:後天性免疫不全症候群〔エイズ〕)患者が報告され、それを受けて加熱処理や有機溶媒/界面活性剤(S/D)処理、ナノフィルトレーションによるウイルス不活化・除去製剤が開発されるようになった。さらに、初の遺伝子組換え型製剤として、1992年に第Ⅶ因子製剤が、1997年には第Ⅸ因子製剤が市販された。

3 デスマプレシンの有効性の発見

1974年、Cashらは合成バソプレシンである酢酸デスマプレシン(DDAVP:dosmopressin acetate hydrate)が第Ⅶ因子およびVWFを増加させる作用があることを観察した⁷⁾。1977年イタリアのMannucciは、中等症～軽症血友病Aおよびvon Willebrand病患者の治療に有効であることを示し、現在でもこれらの患者の治療にとって重要な選択肢の一つとなっている。

4 インヒビター保有患者に対する治療

1941年、Lawrenceは血友病患者に生じた循環抗凝血素の存在を初めて報告し、1947年Cradock & Lawrenceは、この抗凝血素は外因性のAHFに対する同種抗体であると推測した⁷⁾。インヒビター保有患者に対するバイパス止血療法は、1969年Breen & Tullisにより初めて報告された。彼らはそれまで血友病B患者に使用されていたPCCが、血友病Aインヒビター患者に有効であることを示した。

1972年Feketeら、1974年にはKurczynskiらが自然活性化PCCによる治療例を報告し、1976年Elsingerは、意図的に活性化した活性型PCC(aPCC:activated PCC)を開発し、インヒビター保有患者に対する、より効果的な止血治療を可能にした⁸⁾。その後、1996年にはバイパス製剤として初の遺伝子組換え型製剤である活性型第Ⅶ因子製剤が使用可能となった。しかし、インヒビター治療は現在でも血友病診療上、残された課題の一つであり、今後の治療の進展が期待される。

おわりに

血友病の診断と治療は20世紀に入って加速度的に進歩したが、その礎として先人たちの努力と試行錯誤の積み重ねがあったことを忘れてはならない。その知恵と発想力は21世紀のわれわれをも驚嘆させるものである。しかし、その歴史のなかで、偉大な業績としての光のあたる部分だけでなく、HIV (human immunodeficiency virus: ヒト免疫不全ウイルス) 感染など影の部分が存在したことも事実である。今後、血友病治療は遺伝子治療や細胞移植など新たな治療の段階に入ろうとしているが、過去の歴史からその業績を知るとともに、教訓とすることも忘れてはならないであろう。

(田中 一郎・吉岡 章)

文献

- 1) Rosner F : Hemophilia in classic rabbinic texts. *J Hist Med Allied Sci* 49 : 240-250, 1994
- 2) Forbes CD: The early history of hemophilia. *Hemophilia* (Forbes CD, et al ed.), Chapman & Hall, London, 1997, p3-6
- 3) Ingram GIC : The history of haemophilia. *J Clin Pathol* 29 : 469-479, 1976
- 4) Brinkhous KM : A short history of hemophilia, with some comments on the word "Hemophilia". *Handbook of Hemophilia, part 1, Excerpta Medica, Amsterdam, 1975, p3-20*
- 5) 福井 弘 : 血友病の歴史. 血友病の診療 (藤巻道男, 長尾大 編). 財団法人血液製剤調査機構, 宇宙堂八木書店, 東京, 1993, p1-5
- 6) 中 宏之, 吉岡 章 : 遺伝子診断. *血液・腫瘍科* 38 : 251-258, 1999
- 7) Scharrer I, Becker T : Products used to treat hemophilia : evolution of treatment for hemophilia A and B. *Textbook of Hemophilia* (Lee CA, et al ed.), Blackwell Publishing, Massachusetts, 2005, p131-135
- 8) Negrier C, Gomperts ED, Oldenburg J : The history of FEIBA : a lifetime of success in the treatment of haemophilia complicated by an inhibitor. *Haemophilia* 12 : 4-13, 2006

I. 基礎

3. 血友病の病態

1) 止血機構

はじめに

血友病はX染色体連鎖劣性遺伝を示す出血性疾患として古くから広く知られている。血友病にみられる出血傾向の本態は、血液凝固反応の異常によるフィブリンの形成障害によって起こる。その原因としては、血友病Aは血液凝固第Ⅷ因子、血友病Bは血液凝固第Ⅸ因子の欠乏や異常により発生することが知られている。したがって、血友病は2つの全く異なる蛋白質の異常により発生する2つの病気が含まれているが、遺伝形式や臨床症状が酷似していることから血友病と共通した名前が使われている。これらの凝固因子はともにX染色体上に遺伝子を持ち、X染色体連鎖劣性遺伝を示す。また、詳細は後に述べるが、血液凝固機序のなかでともに内因性凝固因子として、血液凝固反応のなかで共同して働く重要な役割を担っている。

歴史的には、止血機構は基本的な凝固検査の結果から導き出されてきたが、旧来の凝固機序の考え方では、実際の生体内での出来事と一致しないいくつかの問題点を解消することができなかった。近年、微量の活性化された第Ⅷ因子により惹起され、血小板リン脂質膜の表面で効率的な反応を繰り広げる血液凝固反応の全貌が明らかとなりつつある。ここでは、検査室診断における凝固反応と近年の止血機構の考え方を比較しながら、血友病の止血異常について解説する。

1. 止血の仕組み

血液は血管内を通り人の体内を絶え間なく循環して、重要な物質を輸送することにより生体の恒常性の維持に重要な役割を演じている。血液自身は、健康な状態では血管内で凝固することなく円滑に循環する。しかし、万一の血管の損傷に際しては出血を最小限に抑えて恒常性を保とうとする自己制御機構ともいえる止血機構を有している。

止血機構は血管壁・血管内皮細胞、血小板、凝固因子、線溶因子が組み合わさって形成されている。血友病では凝固因子以外には異常がないため、日常活動による軽微な出血には血管壁や血小板の働きと、弱いながら存在する凝固機能により止血が達成されている。しかし、ときに出血が高度になった場合、外傷や手術に際しては凝固因子の十分な働きがないと止血は達成できなくなる。これは凝固因子の活性化が少ないために局所におけるトロンビンの生成が不十分となり、産生されたフィブリン塊の強度が十分なものにならないために起こる。また、線溶の影響も受けやすいと予想され、いったん止血したとしても再出血の危険が高いと考えられる。

このような状況により血友病患者は、日常生活のなかでは健常者と同様の生活が可能であるが、何らかの事情で出血が高度になると自らの力では止血が困難となり、出血症状が現れる。小血管における止血機構の想像図を示すと図1のようになる。

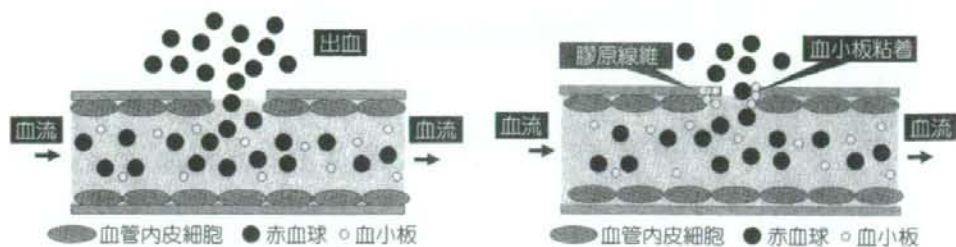
2. 血液凝固検査からみる凝固機構

血液凝固機構は、従来、基本的な臨床検査である活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)とプロトロンビン時間(PT)を巧みに組み合わせ、既知の患者血漿と混合した結果などの組み合わせ関係から解明されてきた。内因系凝固過程、外因系凝固過程そして共通系凝固過程の仕組みは、このような試験管内の実験から説明されてきたものである。後述するように、これらだけでは生体内での実際の出来事を反映できていないことが、近年、明らかとなっているが、これらの基本的な考え方は凝固機構の根幹として現在でも重要である(図2)。

血液が固まるために働く血液凝固因子は蛋白質で、循環血液中には第Ⅶ因子を除いて酵素前駆体または補酵素として存在し、古くからローマ数字(I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, ……)の番号で呼ばれている(表1)。わが国では血友病Aの原因因子を第Ⅷ因子、血友病Bの原因因子を第Ⅸ因子と記載している。これらの凝固因子は、それぞれ活性化作用を受けて活性型へ変換される。活性型凝固因子はローマ数字に「a」をつけて、例えば活性型第Ⅶ因子は「第Ⅶa因子」と記載することになっている。

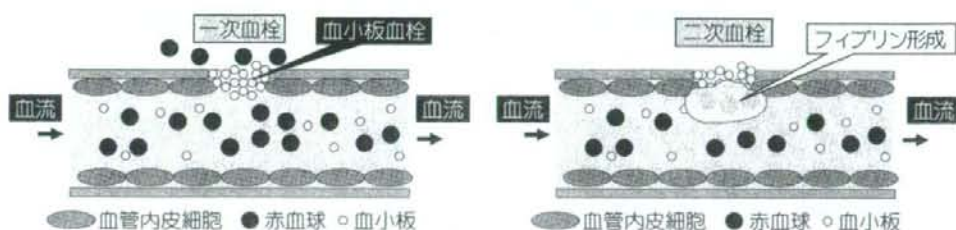
血液をガラス製の試験管に放置するとやがて凝固するが、シリコン処理した試験管では凝固するまでに長い時間を要することが知られていた。この現象から接触因子として、第Ⅻ因子という血液凝固因子が血漿中に発見された。APTTという検査は、この第Ⅻ因子を活性化するためにシリカ、カオリンあるいはエラジン酸などの活性化物質を含む試薬を用いて、第Ⅻ因子を活性化して血液凝固反応を促進している。ガラスのような陰性荷電表面への接触反応により活性化が始まる血液凝固反応は、血漿中の凝固因子のみで血液を凝固させるという意味から内因性凝固機構と呼ばれている。第Ⅻ因子は、血管損傷や内皮細胞の傷害により露出した血管内皮

1. 基礎



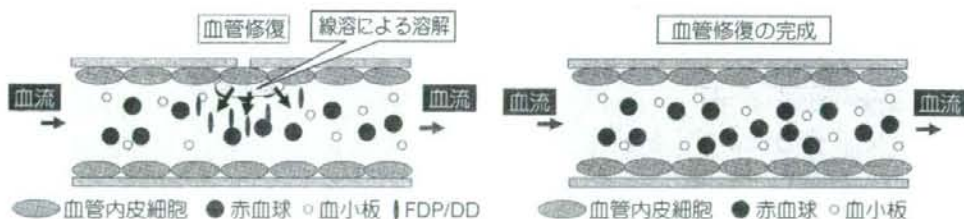
① 小血管の傷害による出血

② 血管内皮下組織に血小板の粘着



③ 凝固系の活性化と血小板凝集による一次血栓の形成

④ フィブリン形成による二次血栓の形成



⑤ 線溶現象によるフィブリン溶解

⑥ 血管壁の修復

図1 小血管における止血の想像模式図

血友病の患者でも③までは健康者と変わらないが、④のフィブリン形成に必要な十分量のトロンビンの産生が行えないために、フィブリン塊が少量で脆弱なものになるために止血が不十分であったり、線溶による再出血が起きやすくなる。FDP/DDはフィブリン・フィブリノゲン分解生成物/Dダイマー。

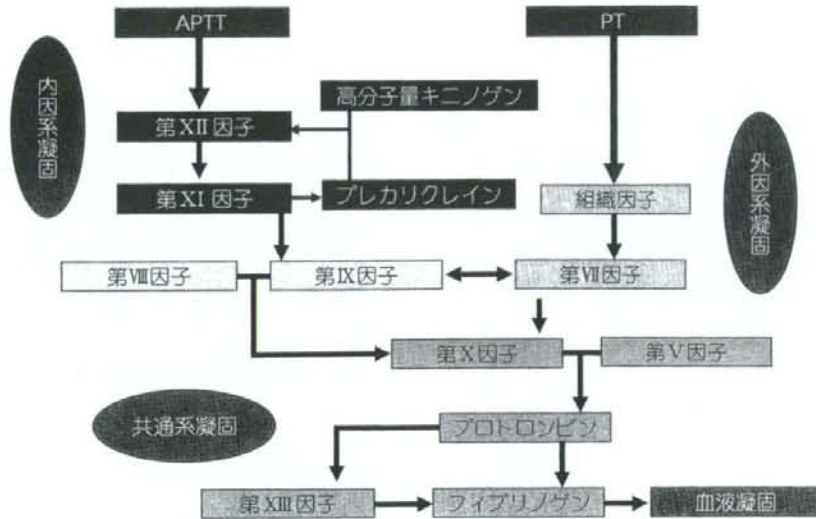


図2 血液凝固検査から見た凝固機構

APTT: 活性化部分トロンボプラスチン時間, PT: プロトロンビン時間

APTTとPTにより交叉補正試験などを行い、血液凝固検査からみた古典的凝固機構が解明された。内因系凝固機構、外因系凝固機構、共通系凝固機構により構成されている。各凝固因子は非活性型の名称で記載した。

下組織との接触により活性化され、局所の止血に重要な貢献をされると考えられたが、先天性第XII因子欠乏症の患者は出血症状を示さないことから、生体内では止血に対して重要な役割は担当していないと考えられるに至った。また第XII因子は、第XI因子の活性化を介して、プレカリクレインや高分子キニノゲンとともに活性化の促進経路を構成しているが、この活性化経路の因子も出血症状とは関係ないとされている。ただし、第XI因子欠乏症には出血症状を示す例と示さない例が報告されており、今後の解明が必要な領域となっている。活性化型第XI因子は血友病Bの原因となる第IX因子を活性化する。そして活性化型第IX因子は、血友病Aの原因となる第VIII因子を補酵素として共同して第X因子の活性化を起し、共通系凝固過程に至る。このように、第IX因子と第VIII因子は酵素と補酵素として表裏一体の働きをするために血友病Aと血友病Bの症状が酷似していると考えられている。

内因系凝固過程とは別に、血管外からの組織因子の侵入により活性化され、急速に凝固反応を展開し第X因子を活性化する反応を外因系凝固過程と呼んでいる。この反応系はPTにより検出されるもので、第VII因子と組織因子により構成される。内因系凝固過程あるいは外因系凝固過程に続いて第X因子が活性化され、プロトロンビンからトロンビンを生成し、フィブリノゲンをフィブリンへと限定分解して血漿は凝固する。最後にトロンビンにより活性化された第

1. 基礎

XIII因子がフィブリン分子間に架橋を形成し、安定化フィブリンを形成して凝固を完成させる。これらは共通系凝固過程と呼ばれている。APTTとPTの2つの検査から診断を進める場合、先天性の血液凝固異常症は1つの凝固因子の異常であることがほとんどであり、APTTとPTの組み合わせから図3に示す経路から明らかのように、表2のように診断される¹⁾。

表1 血液凝固因子

蛋白質	分子量 (d)	濃度 (pg/mL)	血漿半減期 (日)	遺伝子 (位置)	(kb)	エクソン (数)	mRNA (kb)
第XIII因子	8,000	40	2~3	5q33-qter	12	14	2.4
プレカリクレイン	85/88,000	42	-	4q34-35	30	15	2.4
高分子キニノゲン	120,000	80	-	3q26-qter	27	11	3.5
第XI因子	160,000	30	2.5~3.3	4q35	23	15	2.1
組織因子(TF)	44,000	-	-	1p21-22	12.4	6	2.3
第VII因子	50,000	0.5	0.25	13q34-qter	12.8	9	2.5
第X因子	59,000	10	1.5	13q34-qter	27	8	1.5
第IX因子	55,000	5	1	Xq26.3-q27.1	33	8	2.8
第V因子	330,000	6.6	0.5	1q21-q25	80	25	6.8
第VIII因子	280,000	0.2	0.3~0.5	Xq28	186	26	9
VWFモノマー	255,000	10	-	12p-12pter	178	52	8.8
プロトロンビン	72,000	100	2.5	11p11-q12	21	14	2
フィブリノゲン	340,000	2,500	3~5	4q23-q32	50	24	5.7
第XIII因子Aサブユニット	320,000	30	9~10	6p24-p25	160	15	3.8
因子Bサブユニット				1q31-q32.1	28	12	2.3

mRNA: メッセンジャーリボ核酸, VWF: フォンヴィレブラント因子

(Wintrobe's Clinical Hematology, 2003より引用改変)

表2 出血傾向患者のPT, APTTと異常の内容

PT	APTT	異常の内容
延長	正常	外因性凝固因子
正常	延長	内因性凝固因子
延長	延長	共通性凝固因子(または複合異常)
正常	正常	第XIII因子, 線溶亢進

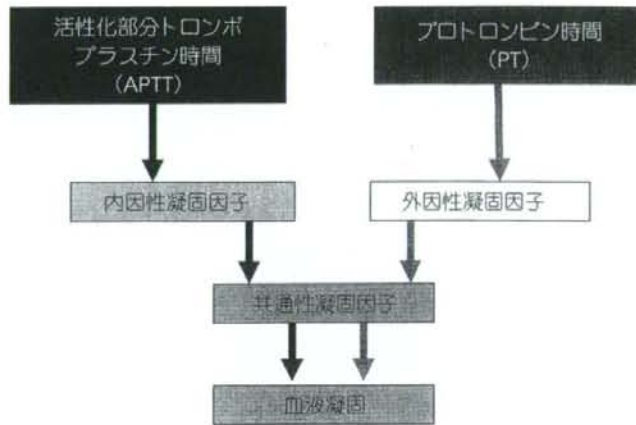


図3 血液凝固検査と凝固機構の関係

先天性凝固異常症を疑う場合は、単一の凝固因子の異常と考えられるので APTT と PT の測定値の組み合わせから異常因子の範囲を判定する。後天性異常では複数の凝固因子に異常が発生し、APTT と PT の両方に異常がみられることがある。

3. 生体内における血液凝固

先にも述べたように、血液凝固検査から推定されてきた凝固機構には、第Ⅻ因子の欠乏は出血症状をもたらさないこと、活性型第Ⅶ因子がインヒビター(抗凝固因子抗体)を有する血友病患者に止血効果を示すことなど説明の難しい問題があり、生体内での凝固反応には別の形態の反応系が働いていると考えられた。すなわち、生体内での血液凝固の始まりは、血漿中に微量に存在する活性型第Ⅶ因子が局所で組織因子とカルシウムイオンと結合して、第Ⅹ因子や第Ⅸ因子を活性化することにより起こる。そして、産生された活性型第Ⅸ因子は第Ⅷ因子やカルシウムイオンとともに第Ⅹ因子を活性化し、その活性型第Ⅹ因子は第Ⅴ因子とカルシウムイオンとともにプロトロンビンをトロンビンに活性化する。このトロンビンにより第Ⅶ因子、第Ⅷ因子や第Ⅴ因子がさらに活性化されて、凝固反応自身が反応促進回路として機能し、激しい凝固反応が展開されると考えられるようになった。第Ⅹ因子とプロトロンビンの活性化反応は、常にリン脂質膜の上で結合蛋白とカルシウムイオンの介在により行われる。この際に血小板や傷害された血管内皮細胞の膜がリン脂質表面として重要な役割を果たす。

近年、生体内での凝固反応は次のように整理されている²⁾。まず、2系統の凝固反応系として、プライマリー経路とアクセサリー経路があり、前者は微量の活性型第Ⅶ因子と組織因子の結合により始まる外因性第Ⅹ因子活性化複合体(第Ⅶ因子、組織因子、リン脂質膜、カルシウムイ

I. 基礎

オン), 内因性第X因子活性化複合体(第IX因子, 第VIII因子, リン脂質膜, カルシウムイオン)およびプロトロンビン活性化複合体(第X因子, 第V因子, プロトロンビン, リン脂質膜, カルシウムイオン)により形成される。後者は陰性荷電表面への第XII因子の接触に始まり, 第XII因子を活性化するアクセサリ経路(第XII因子, プレカリクレイン, 高分子キニノゲン)と内因性第X因子活性化複合体およびプロトロンビン活性化複合体により形成される。第XII因子はアクセサリ部分の活性型第XII因子により活性化されるが, トロンビンによっても活性化される。第X因子は, 外因性第X因子活性化複合体と内因性第X因子活性化複合体やトロンビンにより活性化され, プロトロンビンはプロトロンビン活性化複合体によって活性化される。これによって, 前項で述べた凝固反応の問題は解決されたことになる(図4)。

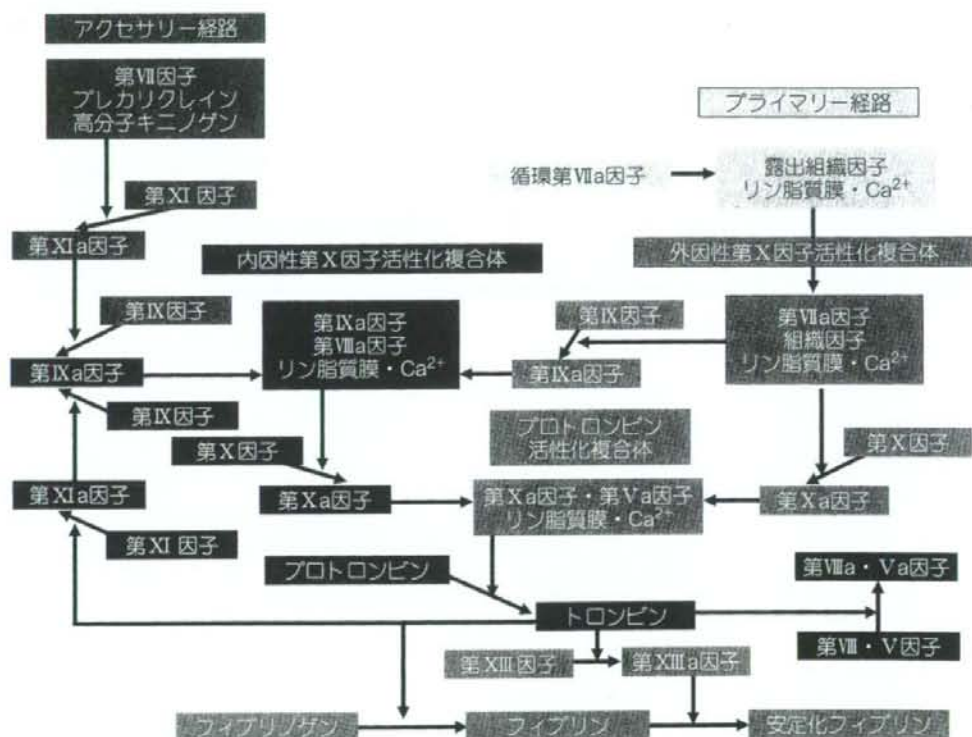


図4 近年の血液凝固機構学説

生体内の止血はプライマリー経路によって始まり, 外因性第X因子活性化複合体が重要な役割を担っていると考えられている。

(Wintrobe's Clinical Hematology, 2003より引用改変)

おわりに

歴史的には、二人の血友病患者の血漿を混合したところ、凝固時間が正常化したことから、血友病に2つの病型(AとB)が存在することが判明したという具合に、血液凝固機構の詳細は、古くから凝固検査によって解明されてきた。近年の新しい考え方においても、第Ⅶ因子と第Ⅹ因子はともに内因性第Ⅹ因子活性化複合体の重要な因子として扱われており、後の章で解説される分子生物学的解析においても、2つの凝固因子はリン脂質とカルシウムイオンを介して、緊密に関係し合い第Ⅹ因子の活性化を担っていることが解説されるであろう。

血友病患者に発生するインヒビターの問題は、血友病の治療における大きな課題であり、バイパス療法と称される活性型凝固因子による治療が重要な役割を演じているが、血液凝固機構には不明確な部分も残っており、今後とも解明作業は重要である。

(福武 勝幸)

◀ 文 献 ▶

- 1) 藤巻道男:検査の進め方. 血液凝固検査ハンドブック(藤巻道男, 福武勝幸 編), 宇宙堂八木書店, 東京, 1992, 18-26
- 2) Bummel Ziedins K, Orfeo T, Jenny NS, et al: Blood coagulation and fibrinolysis. Wintrobe's Clinical Hematology(Greer JP, Foerster J, Lukens JN, et al ed.), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2003, p677-774

II. 診断

1. 臨床症状

はじめに

血友病の臨床症状は出血に伴うもので、出血の部位および程度により様々である^{1,2)}。様々な部位に急性・反復性の出血がみられる。血友病における出血は内出血が多いのが特徴で、体内に血液が貯留して血腫となり、神経や血管を圧迫する。その結果、疼痛などの局所症状や後遺症を発現する。特に頭蓋内出血は診断の遅れにより重大な後遺症を残し、場合によっては生命にかかわる。したがって、血友病患者を診る際には、常に出血の可能性を念頭においておく必要がある。以下年齢別の出血症状のポイントにつき自験例を中心に記述する(図1, 表1)。

1. 乳児期

新生児期は動きが少ないため、出血が起こることは比較的稀であり、疾患に気付かず見過ごすことも多い。その後、成長に伴い動きが活発になってくると、皮下出血(紫斑)、皮下血腫などが増えてくる。また異常外傷出血などもみられるようになる。

1 皮下出血

血友病の初発症状として最も頻度が高く、血友病を特徴付ける代表的な出血症状の一つである。患児の活動性が高まる1歳後半以降に増加する。

● 原因

- ・皮下出血は、生後4～6カ月頃から些細な打撲や外傷、転倒などにより生じる。
- ・特に原因がない場合でも起こることがある。

● 症状と特徴

- ・皮下出血には点状出血と斑状出血とがあるが、血友病ではほとんどが斑状出血である。

成長するにしたがって、いろいろな出血に対処することになります。

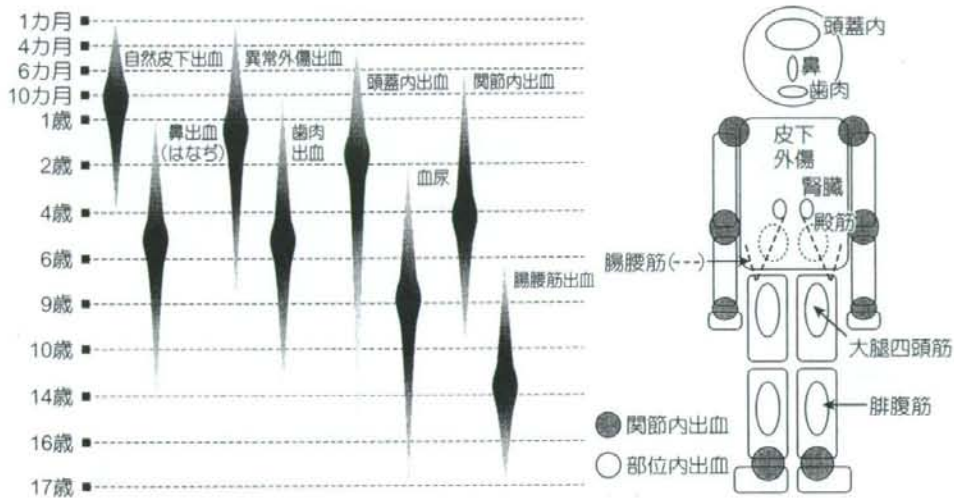


図1 血友病の主な出血の種類と好発年齢および出血部位²⁾

関節内出血は活動性が高まる1歳以降より始まり、2～6歳時にピークがみられ、血尿や腸腰筋出血は比較的年長児にみられる。

表1 部位別出血頻度 (%)

	奈良県立医科 大学附属病院	神奈川県立 こども病院	静岡県立 こども病院
異常外傷出血	71	95	65
口腔内出血	80	56	40
関節内出血	87	87	85
自然いっ血斑血腫	96	78	80
歯肉出血	28	47	45
鼻出血	55	31	35
血尿	29	29	30
胃腸管出血	17	2	3
頭蓋内出血	17	18	21
腸腰筋出血	—	18	15

- ・斑状出血は深部に起こるため紫斑を呈する。
- ・打撲後半日～数日後に、腫瘍状の皮下血腫が発現することが多い。

II. 診断

表2 頭蓋内出血例のまとめ(静岡県立こども病院)

1. 低年齢層、特に2歳以下の発症が多い。
2. 再発を45%に認めており、その約8割が2年以内に起こっている。
3. 外傷歴が明らかなのは1/4のみであった。
4. 低年齢層では本人の訴えが乏しく、外傷歴も不明であり、不機嫌・嘔吐・痙攣が初発症状となることが多い。
5. 後遺症を残している例は、乳児期発症例が大半である。
6. 家族歴があり保因者であることが事前にわかっている妊婦に関しては、産科医との連携が重要となる。

- ・特に広範な皮下出血斑は溢血斑と呼ばれる。
- ・皮下出血は、下腿前面、肘、膝、頭部、顔面(特に額)、胸、臀部などに起こりやすい。

2 異常外傷出血

出血症状のなかでも頻度が高いものの一つである。

原因・特徴としては、事故や外傷、またはごく小さな外傷や病院での採血や小手術の後に止血困難となり血友病と診断されることもある。

3 頭蓋内出血(表2)

頭蓋内出血は、血友病による出血の死因の第一に挙げられ、重大な後遺症が残ることも多い。新生児に起こることもあり、注意を要する。頭蓋内出血による症状は様々で詳しくは後述する。

2. 幼児期(満1歳～6歳)

幼児期になり、「はいはい」や「つかまり」立ちをするようになると、皮下出血の頻度が高くなり、また血友病の代表的な出血症状である関節内出血がみられるようになる。さらに歯肉出血や鼻出血も発現するなど、血友病の出血症状は、この時期から始まることが多い^{4,5)}。

1 関節内出血

血友病の最も特徴的な出血症状で、歩行を始める1歳半～2歳ほどからみられるようになる。幼児期は、足関節の出血から始まり、次いで、膝、股関節の出血が起こることが多い。出血状況は、重症度によって異なる。重症例では原因不明の自然出血が多く、頻度も高い。中等症例では軽い外傷により起こる。軽症例では、ほとんどが大きな外傷や手術時に限られる。

● 症状

- ・関節の疼痛、熱感、腫張、可動域制限が中心である。

- ・急性の関節内出血では、前兆として関節の違和感（むずむずする、硬くなったなど）や熱感、倦怠感などがみられることがある。
- ・出血量はさほど多くならないが、関節腔は狭いため少量の出血でも内圧が上昇し、強い痛みを感じることもある。

● 特徴

- ・膝、肘、足、肩および股関節では、出血を繰り返すことが多い。
- ・出血を繰り返すことにより滑膜の炎症および変性が進行して血友病性関節症を生じ、関節周囲の筋萎縮もみられる。
- ・さらに関節症が進行すると、関節軟骨が破壊され、機能低下や可動域制限、筋萎縮、関節拘縮などが生じADL（日常生活動作）が障害される。

2 歯肉・口腔内出血

口腔内出血の発生場所は歯肉が最も多いが、上口唇小帯、舌小帯、口唇、舌などにも起こる。

● 原因

- ・咽頭炎や扁桃腺炎、歯肉周囲炎などの炎症が原因となりやすい。
- ・わずかな切傷や咬傷によっても発現する。
- ・乳歯や永久歯の萌芽や脱落が原因となることがある。
- ・う歯や抜歯の歯科的処置が原因となることがある。

● 症状と特徴

- ・血腫は、縮小と増大を繰り返す。
- ・出血部位に血腫を形成することがある。時には大きな血腫を生じ、嚥下困難や呼吸困難を起こすことがある。
- ・口腔粘膜内は線溶活性が高いため、いったん止血しても再出血しやすい。

3 鼻出血

1歳前後より学童前にかけて好発する。

● 原因

- ・鼻腔はもともと出血しやすい部位であり、風邪、鼻炎、打撲、鼻ほじりなどで容易に出血する。

● 症状と特徴

- ・鼻出血は繰り返すことが多く、時に大量出血する。

3. 学童期以降

学童期に入ると、腸腰筋出血などの筋肉内出血や血尿が発現する。また膝や足、股、肘関節をはじめ関節内出血の頻度が増し、再発を繰り返すことにより滑膜が慢性的な炎症を起こす⁸⁻¹⁰⁾。

1 腸腰筋出血（筋肉内血腫）

腸腰筋には腰椎と大腿骨を結ぶ大腰筋と、骨盤と大腿骨を結ぶ腸骨筋とがあり、主に股関節の屈曲に関与する。学童期に入りスポーツや激しい運動をするようになると、腸腰筋出血のリスクが高まる。

● 原因

- ・打撲や外傷後および運動が原因となることが多いが、明らかな誘因がない場合もある。

● 症状と特徴

- ・疼痛、腫脹、股関節の運動障害を生じる。
- ・出血部位付近に血腫を生じて付近の神経や血管を圧迫するため、下肢に激しい痛みや知覚鈍麻、しびれ、循環障害などを生じることがある。
- ・激しい疼痛により患者はしばしば大腿を伸展できず、臥位で股関節を屈曲する腸腰筋出血体位をとる。
- ・大量失血となり、貧血をきたすこともある。

2 その他の筋肉内出血

関節内出血と並びよくみられる出血症状である。症状や治療法は腸腰筋出血とほぼ同様である。

● 原因

- ・激しい運動や打撲、無理な姿勢での運動や重いものを持ったことにより発現することが多い。

● 症状と特徴

- ・腸腰筋出血同様、出血部位に疼痛、腫脹、当該関節の運動障害などを生じる。
- ・患部に血腫を生じ、周囲の神経や血管を圧迫して、激しい疼痛や神経麻痺、運動障害、循環障害をきたすことがある。
- ・筋肉内出血が遷延すると、筋力低下や当該関節の拘縮などの後遺症を残す。

3 血尿

血尿は、12歳以降の年長児や成人の重症例で多くみられ、出血部位は尿細管または糸球体であることが多い。

● 原因

- ・腰部の打撲や結石、尿路感染や炎症などが誘引となる。明らかな原因なく起こる場合がある。

● 症状と特徴

- ・腹痛や腰痛を伴う場合、腎臓疾患の鑑別を要する。再発することが多い。

4 消化管出血

消化管の様々な部位で出血が起こるが、特に消化性潰瘍は発生頻度が高く、大量出血を起こすこともあるため、注意を要する。

● 原因

- ・消化性潰瘍、胃炎、腸管血腫、逆流性食道炎、静脈瘤、Mallory-Weiss（マロリー・ワイス）症候群、憩室炎などが主な原因となるが、出血点が特定できない場合も多い。

● 症状と特徴

- ・吐血やタール便がみられる。大量出血によるショックを起こすこともある。
- ・上部消化管出血では出血してから、血液が便に混じって排出されるまでに日数を要するため、早期発見が困難である。

4. 特に注意する頭蓋内出血

頭蓋内出血は生命にかかわる重大な出血症状であり、血友病患者の5～20%が経験するといわれている。頭蓋内出血は緊急を要するため、臨床的に出血が疑われた場合は、CT（コンピュータ断層撮影）などの検査をする前にまず補充を開始することが重要である。ただし、外科的介入は慎重に行うべきである。

代表的な頭蓋内出血としては、硬膜外出血、硬膜下出血、くも膜下出血、脳実質内出血などがあり、頻度はほぼ同程度といわれている（図2）。

● 原因（図3）

- ・転倒による頭部打撲や外傷および感冒が引き金となり起こることが多い。
- ・軽症型の場合には軽い打撲や外傷後に起こることが多い。
- ・全体の60%は誘因が不明とされている。特に乳幼児期は、特別な誘因なしに突然発症することが多く、発見が遅れる傾向がある。