

Subcommittee on Factor VIII and Factor IX

幹事 吉岡 章

Part 1. 2008 年 7 月 4 日 (金) 14:00-18:00

Part 2. 2008 年 7 月 5 日 (土) 8:00-12:00

Park Congress 1, Hilton Stadtpark, Vienna, Austria

Chair: A. Srivastava(India)

Co-Chairs: C. Lee(UK), H. M. van den Berg(The Netherlands),  
C. Negrier(France), F. Peyvandi(Italy), J. M. Saint-Rémy(Belgium),  
C. Hay(UK), J. Oldenburg(Germany), E. Tuddenham(UK)

聴衆：約 200 人

座長が 14:00 に開会を宣言した。この小委員会は 4 つの Section から構成されている。なお、この 1 年に発刊された報告や勧告はなかった。

Section I —まれな出血症 (Rare Bleeding Disorders: RBDs)

*Chairs: F. Peyvandi(Italy) & C. A. Lee(UK)*

1. 概要 (*Flora Peyvandi*)

2004 年以降、本 SSC の working party は、RBD Database([www.rbdd.org](http://www.rbdd.org))を構築することによって RBDs の頻度、診断及び治療について理解が深まるよう努力して来た。現時点では、RBDD は 21 か国からの 350 名以上の患者の臨床症状、表現型、遺伝型および治療のデータを含有しており、イタリア、ミラノの Angelo Bianchi Bonomi Haemophilia and Thrombosis Centre において 10 年間にわたって集積中である。RBDD プロジェクトは 3000 名以上の RBDs 患者に関する疫学的情報を進んで提供する全世界中の 66 のセンターのデータを入手した。

2 つのプロジェクトに関するデータが最近オンライン化 (<http://www.rbdd.org/studyonline.htm>) された。1 つは性器出血とその他の婦人科的問題である。もう一つは、CNS 出血の頻度とその治療である。これらのセンターからのデータの質を向上させるためには、RBD 患者に関する情報を挿入したり、管理したり、編集したり、レビューする良質のコミュニケーション手段が必要である。

そのような手段は最近ヨーロッパで構築され、10 センターが参加している ([www.rbdd.eu](http://www.rbdd.eu)) EN-RBD ネットワーク; [http://ec.europa.eu/phea/documents/2006\\_](http://ec.europa.eu/phea/documents/2006_)

Health\_Information.pdf)によって可能となるかも知れない。2007年11月にEN-BRDのワーキンググループがミラノで立ち上がった。各研究協力者が重症患者に関するデータを入力することから始まった。初期段階が現在稼働している。2008年6月現在、約10%の患者について集められた質問と回答からは、臨床症状、治療や遺伝子変異(www.rbdd.eu)等の予備的な結果を我々は読み取ることが出来る。結論として、オンラインデータベースはこれらのデータ収集の質を向上させる強力な武器であると言える。

## 2. まれな出血症, Rare Bleeding Disorders (RBDs)の臨床的重症度の定義 (*Flora Peyvandi*)

RBDsは幅広い出血症状を呈する。症状の重症度と因子の低下度との相関を理解するために、これら患者における出血症状の定量化の尺度が必要である。最近、2つの尺度として、Rodeghiero & Tosettoらによるスコアが提案された。これはtype 1 VWDに適用されたものであるが、出血エピソードの数と重症度の両者に因っている。しかし、このスコアはtype 1 VWDのみに有用であるが、type 3 VWDの保因者についてはほんの少数例しか適用されていない。

もう一つはSrámekらにより提唱され、Poddaらによって修正された出血スコア(BS)で、出血症状の数、性状、重症度、持続期間、部位そして頻度をスコア化している。このスコアは止血機構の障害が疑われる128人の患者で検討されたに過ぎない。ここではBS>12が重症出血に相関していた。残念なことに、現在までのところ、このBSシステムには他のRBDsは適用されていない。そこで我々はRBDsの35名の女性にそれを適用してみた。その結果、そのBSシステムは正常対照から軽症RBDsを区別することが可能であった。しかしながら、表現型の重症度の異なる患者間では有意差はみられなかった。この中で唯一、先天性第VII因子欠乏症(n=14)の女性のみでBSは相関した。一方、少人数ながら第XI欠乏症の女性ではその傾向は逆であった。ここにRBDs患者に適用されるべき出血症状の定量化尺度が求められている理由がある。これら各要素の定量法の標準化とクオリティコントロールが必要である。

## 3. まれな因子欠乏症の重症度の定義: NARBDRの考え方 (*D. DiMichele, S. Acharya*)

FVIII/IX小委員は以下の2つの質問を持っている。1つはRBDsの重症度をどう決めるか? もう一つは、North America(NA)RBD Registry(NARBDR)データベース(Acharya, JTH, 2004)はこの質問に答えられるか?である。

NARBDRの284症例の先天性第II, V, VII又はX因子欠乏症の内78%は我々が分子レベルでホモ接合体かヘテロ接合体を区別することが出来ていない。わずかに5.4%のみが遺伝子レベルで診断されていた。因子活性レベルの診断は96%の患者で行われており、有用であった。H. Roberts(T&H, 2003)と同じ戦術によれば、RBDs

の40～60%では、0.2u/ml 因子活性レベルが元来保因者診断の基準であった。

しかし、他の BRD 登録が別の重症度シェーマを発表したので、各研究者は、第II, V, VII, X因子と相関するオリジナルなデータを、出血初発年齢、出血誘発因子、及び、出血部位等に関して再分析した。NARBDR は出血パラメーターと因子活性によって確認される重症度との相関に関して、一定の興味あるデータを示した。それらは以下である。

1) まれな欠乏症では、例えば、VK 依存性凝固因子と第V因子との明確な差異に匹敵するような単一の重症度カテゴリーを想起することは出来ない。

2) より情報に富み、かつ、多国間の前方視的 RBD データベースを分析することはこれら RBDs の臨床症状に有用である。

#### 4. まれな出血症 (RBDs) 患者の因子定量—UK NEQAS からのデータ (*S. Kitchen*)

UK National External Quality Assessment Scheme(UK NEQAS)に参加した330の検査室内230か所で行われたFII, V, VII, X, XIの各凝固因子測定に関するデータが議論された。

正常対照のCVは9～17%であった。因子活性が20～27 IU/dlの範囲ではCVが23～39%とより高かった。この傾向はFVIIIやFIXの場合の正常～軽症と同じ傾向であった。この大きい変数の原因としてはFV, FXI測定の場合のように、測定の較正に用いられる標準血漿の製造企業であっても今なおIUが導入されておらず、「正常血漿単位」を用いているからであろう。

その他、例えば、FVII測定系に用いられるトロンボプラスチンがバラバラであることが関係しているであろう。いずれにしろ、変動幅の大きいことの最大の要因は、きちっと論文化された有用度の高い「勧告」がないことである。RBDについては、定期的な外部技術評価を繰り返すことがこれらの問題解決に有効であろうし、さらに標準化された測定デザインが求められる。

#### 5. ヒト血漿凝固第II, VII, IX, X因子に関する第3次標準品の変更 (*E. Gray*)

現行の第3次ヒト血液凝固第II, VII, IX, X因子国際標準品は1999年に確立された。このストックが2010年12月には品切れとなる。この標準品は、臨床検査室や血漿分画製剤の製造企業によって用いられている最も重要な一次標準品であると同時に、SSC/ISTHのような2次標準品の較正にも必須である。その標準品の再確立は4つの因子の単位の継続性からも必須のものである。その標準品の単位と確定には現行の第3次国際標準(3次IS)とローカルに準備された正常プール血漿、の両者に対する4つの因子測定を行うことになる。SSC/ISTH 2次標準 Lot# 3もおよそこの時期に変更する必要があるため、この作業ではSSC/ISTH 2次凝固標準品 Lot# 4とも較正することになる。共同作業は2009年9月に開始され、2010年7月にはSSCへ最終報告を出すことになる。SSCの承認後、2010年10月にはヒト血液凝固第II, VII, IX, X

因子の第4次 IS (国際標準品) 確立のため、その候補品を生物学的標準エキスパート委員会に推薦されることになる。

#### 6. WHO FVIIa IS 製剤の変更 (*A. Hubbard, L. Weller, A. Heath*)

現行の FVIIa 製剤 (89/688) WHO 第1次 IS は治療用 FVIIa 製剤及び血漿中や PCC 中の力価評価のために用いられている。この第1次標準品の在庫が底をついて来たので次の標準品の選定が求められている。これら WHO 標準品の較正には 23 の検査室が参加した国際的な多施設スタディーによって行われて来た。これには 2 種の候補品 (サンプル B : リコンビナント, サンプル C : 血漿由来) があって、WHO 第1次 IS (サンプル A) に対して、以下の 3 つの方法で測定する。

即ち、従来の凝固因子活性 (175 アッセイ)、発色合成基質法 (30 アッセイ) 及び可溶性組織因子を用いた特異的 FVIIa 活性測定法 (21 アッセイ) であった。一般的な“提供された” トロンボプラスチン試薬とローカルなトロンボプラスチン試薬を用いた従来の測定法による数値は、極めて近似していた。そして、サンプル B の平均値は 655.63IU/アンプル (n=43) でサンプル C は 679.77IU/アンプルであった。サンプル B についていえば、発色合成基質法と活性化 FVII活性測定法による測定値は従来法に比較してそれぞれ 1%と 2%の差異であった。この結果は第1次 WHO IS とサンプル B は同一製品から作成されていたことを示していた。サンプル C について言えば、発色合成基質法と活性化 FVII活性測定法による数値は、従来の凝固測定法に比べてそれぞれ 7%と 22%の差異があった。6 か月の保存後、増強された分解試験における安定性は、 $-20^{\circ}\text{C}$  では十分に安定であった。継続性の観点から、サンプル B が現時点で唯一の承認済 F VIIa 治療用製剤であることを考えると、サンプル B (NIBSC Code 07/228) が FVIIa の第2次 WHO IS として受け入れられる。その力価は 656IU/アンプルである。

#### 7. RBDs の承認済治療用製剤—EMEA の考え方 (*R. Seitz, G. Silvester*)

EC で使用可能なものはフィブリノゲンと FVII, FXIIIのみで、他は存在しない。European Orphan Medicine Legislation は、例えば、無料のプロトコール審査 (科学的アドヴァイス) や料金の割引、さらに 10 年間の独占の承認など優遇策を講じて来た。また、EC プログラムは研究や開発や市場開拓などを援助して来た。この領域では、新しいいくつかの製剤が考えられている。そして EMEA も小~中等規模の事業 (SME) を支援するオフィスを立ち上げた。EMEA と FDA の合同アドヴァイス委員会の企てもある。

限られた臨床データでもライセンスを得ることのできる方法もある。それは一定条件下のライセンスや例外的な状況でのライセンスである。これらが可能な条件として、安全性と有効に関する包括的データを用意することが困難な場合である。この他の重要な方法としては人道的使用許可である。

例えばプロテインC製剤がある。それは永年の人道上的使用の後、医師の要望に答えて、2001年5月には「例外的状況」のみの使用許可が与えられ、その後会社は追加情報を提供することで、それは2006年7月には終了した。

CHMP Blood Products Working Party(BPWP: R. Seitz 委員長)が製剤の臨床評価に関するガイドラインを策定した。統計学的に意味のある承認前研究を行うことが、患者の数からみて不可能な場合は、承認前研究のみでは安全性に関する十分な保証が得られないので、市販後研究による登録が重要な役割を持つことになる。ECにおいて我々は、どのようにしてもっと多くの製剤を持つことが出来るであろうか？我々は、医師や患者がそれまでに欠落している製剤をどれほど求めている、かという必要性を知りたいと考えている。また、企業がライセンス取得過程を通じて、当局の規制上の助成や支援(例：オーファン指定やプロトコルの手助け)を得て、いかに意欲をもって開発に臨めるかを知りたいと考えている。

#### 8. RBDsの治療薬のライセンスーUS FDAの考え方 (M. Weinstein)

FDAはまれな疾患を治療する製剤の開発を支援している。一般には米国では患者数が20万人以下のような疾患をオーファン薬としている。オーファン薬は市販後7年間は市場占有や臨床試験経費に関して50%の税免除、臨床研究資金そしてPrescription Drug User Fee Act申請料金の免除等を認めている。オーファン薬であっても安全性と有効性を示すためのコントロールされた適正な臨床研究(治験)は必要とされている。FDAは患者人口サイズに合った適正な臨床治験のためのスポンサーになって働くことがある。

例えば、血漿由来プロテインC(ヒト)製剤の承認がそうであった。この時の承認は、18名の先天性重症PC欠乏症における、open labelの非ランダム化試験をpurpura fulminans(PF)を含む急性血栓性エピソードの治療について、同症の別グループの過去の21エピソード治療とその有効性を比較した。FDAはさらに、EMEAとFDAの共同支援会議のようなオーファン薬開発における国際協力を支援している。この支援プログラムは2004年から開始され、新規薬の開発段階を通じてEMEDとFDAが科学的問題の考え方を交換するよう支援して来た。

これによって製品開発の至適化を図り、不必要な重複試験やまとまらない試験方法等を避けることが出来る。FDAは、患者登録やデータベースの作成によってRBDsの理解も向上することを期待している。患者登録やデータベースは製剤開発を潜在的に援助するし、その疾患の自然歴に関する有用な情報を得ることになる。また、投与量や投与間隔のガイドラインに有用な情報を提供しうるし、サーベイランスや副作用報告を援助することになる。

Session II : 第VIII, IX因子 : 臨床的問題 – I(測定/EQA/表現型)

Chair: C.Negrier (France) & H. M. van den Berg (The Netherlands)

## 1. 重症血友病の表現型の異質性—定義 (A. Srivastava, India)

重症血友病 (FVIII: C, IX: C<1%) の10~15%は表現型からみて、やや軽度な症状を持っていることが知られている。彼らは必ずしも頻回の出血傾向を来さないし、特に、関節出血症状には広い幅がある。しかし、この違いについては未だ十分には解っていない。実験動物の症状観察や検査室データから見ると、この異質性は色々なレベルで見られる。

全般的な止血効果の差異は出血頻度の差に関係する。この患者群においてなされる全般的止血検査の予備的データによれば、これらの検査機器や方法は有用ではあるが、FVIII: C<1%でありながら、臨床症状の表現型の異なる患者の中では、更なる評価が求められる。異質性の次の段階としては関節内絨毛中の鉄に関連する炎症レベルで生じうる。血友病性関節症において炎症を引き起こすヘモジデリンの沈着の主要な役割は動物実験では明らかにされて来ている。そこで免疫調節サイトカインの機能的ポリモルフィズムが、この反応に影響を与えることが容易に予想される。実際、我々は重症血友病でありながらほんの少ししか治療されていない患者についての初期のデータから、そのように考えている。最終的には、絨毛増殖の程度は血管新生に影響を与えるサイトカインのポリモルフィズムによって左右される。しかし、これはさらに確かめる必要がある。今日の血友病のマネジメントの重要な点の一つは、治療、特に、予防的治療の開始時期やその投与回数個別化である。重症血友病の関節障害の進展に関与している全要因の詳細な理解が、これらの患者のテーラーメイド治療をもたらすことになる。

## 2. トロンボエラストグラフィ (TEG)—再現性と確実性の国際研究 (M. Chitlur)

TEG は凝固の開始から線溶までの止血機能の全般的アッセイである。TEG®(Haemonetics, Braintree, Massachusetts, USA) と ROTEM(Pentapharm GmbH, Munich, Germany)である。共に使用が容易、でかつ、手術中の血液製剤の選択と適正使用モニタリングとして有用であることが判っている。また、胸部心臓手術や肝移植術のような複雑な手術の成績を向上させるのにも役立っている。これまで止血管理やバイパス止血製剤による止血治療のモニタリングに有用であるとの症例報告や少数例の報告がある。このテストの有用性を確立するために、標準測定法の立ち上げが必要である。そして再現性と確実性が示されなければならない。

TEG-ROTEM ワーキンググループが2006年に立ち上げられ、数か国の研究者が研究遂行のために集った。ここに第1回国際研究の結果を報告する。6か国の(カナダ、デンマーク、イスラエル、ノルウェイ、UK と USA) の9検査室が参加した。正常標準血漿と第VIII因子欠乏血漿がカオリン(TEG)か INTEM(ROTEM)のどちらかで活性化された。凝固のパラメーターである凝固時間(R/CT)、凝固塊形成までの時間(K/CFTR)、最大強固度(MA/MCF)、凝固強度(G)及び凝固ポリ化(Angle)等が測定された。CTは6~60%と幅広く、各パラメーターも有意に幅広く、最もCVの低

いのは R/CT と MAMCF であった。ラボ内の CV は 10% 以上であった。これらの結果は満足できないものであるが、この方法論の標準化を図る、第 1 段階の努力であった。そして、今後、信頼性と再現性を向上させるための重要な努力が払わねばならない。これらの試験は PRP で行われた。しかし、全血サンプルで実施された場合は、さらに信頼性が高くなる。将来は全血で実施する。抗凝固剤の影響をどうするのか。各凝固パラメータへの異なる活性化剤の影響をどうするか。これらが方法の至適化と信頼度を向上させることになる。

### 3. ROTEM—バイパス止血製剤の反応予測としての有用性 (*E. Tuddenham*)

TEG はバイパス止血製剤 (FVIIa や aPCC) の効果を測定したり、予測したりするのに有用であると言われている。我々のラボでは FVIII 又は FIX インヒビター患者の全血へのバイパス止血剤の添加による *in vitro* 効果を検討した。クエン酸 Na 加全血にコーントリプシンインヒビターを添加した。凝固は  $\text{CaCl}_2$  と 1/50,000 (~1 pm) 希釈した rTF の添加で開始し、ROTEM で測定した。3 例の手術時に *in vitro* 予測を行った。さらに 6 例で予測試験を終了しているが、手術は未施行。3 例の凝固パラメータはバイパス製剤投与前は患者の通常データのままであり、手術中の *ex vivo* のデータはさらに分析する必要がある。これまでのところ有用性を示唆している。

### 4. トロンビン生成試験(TGT)—治療のモニタリングとしての有用性 (*C. Negrier*)

止血というものは細胞表面で複合体を形成する多数の蛋白の組合せと考えられるので、この過程の全般評価法が重要である。トロンビン生成アッセイ(TGA)は、特異な患者の表現型(重症度)の正確な診断やインヒビター患者のバイパス止血製剤の効果判定(*in vitro* 及び *ex vivo*)を実施するのに理論上有用な機器の 1 つである。我々は TGA の各種パラメーターの正常値を設定した。そして、血友病 A, B の種々の重症度の患者で有意に低下していることを示した。その TGA パラメーターは、FVIII や FIX の添加で正常化した。しかし、バイパス止血製剤の場合のパラメーターの改善にはさらに適切な投与量の変更が必要である。なぜなら、バイパス製剤の生物学的反応に関する個人間の変動係数の違いから、我々は、例えば、予定手術といったチャレンジの TGA 結果によって製剤の種類やその投与量が選択できるように、3 段階プロトコールを作成した。ハイリスクの手術が行われたが、術前に行われた *in vitro* と術中の *ex vivo* アッセイとは一致した一連の患者がいた。この結果からは、TGA はバイパス止血製剤の効果的投与量を予測すること、また、術中術後の止血管理を行う上で有用であることが判った。我々の結果は、手術条件下でバイパス止血治療をモニターするマーカーとしてこの TGA アッセイが有用であることを示している。しかし、このことはさらに確認される必要がある。そこでこのアッセイと臨床パラメーターとを関連づけることを目的としてワーキングパーティーが提案された。

## 5. ROTEM の外部の品質評価 (*S. Kitchen* と *D. P. Kitchen*)

UK の National External Quality Assessment スキームを通じての 3 種の外部の品質評価結果が報告された。これは正常者及び重症 FVIII, FIX 欠乏症患者の凍結乾燥血漿を用いて分析した TEG の 14 ラボと ROTEM の 10 ラボが含まれていた。ROTEM の Extem テストと Intem テストの CV は、それぞれ 25~121% と 10~37% であった。フィブリノゲン濃度が 5 g/l より低いサンプルの方が Clot firmness (CF) は良好であった。一方、TEG の結果の CV は 15~33% であった。これらの結果から、血漿は EQA の目的には十分使用可能であること、そして、かけ離れた結果を出したセンターを明らかにすることも可能であった。

## 6. 1 段法と 2 段法アッセイの相違

### a) 軽症血友病での相違 (*S. Kitchen, M. Makris*)

FVIII: C 測定系には主に 3 つある。一段法は国際的にもほとんど全てのラボで使用されている。そして、発色性合成基質法や 2 段階法は少数派である。これらは重症血友病の診断とその FVIII の補充では 3 者のデータはほぼ同じである。しかし、分子異常症である軽症血友病では、かなりの症例でアッセイ間に重大な差異がある。UK の Sheffield では標準測定系としては 2 段階法を用いている。我々は、最近我々の全ての軽症血友病について再検を行ったところ、約 30% の患者で重大な差異を見出した。2 段階法の結果は発色性合成基質法の結果とほとんど同じであった。我々は「差異のある者」の定義を 1 段法 : 2 段階法の比が 0.5~2.0 の外とした。56 人の軽症のうち 10 名で差異があった。それは、2 段階法値が 1 段法値よりも有意に低値であった。これらの中の 7 人 (全体の 12%) は出血症状を認め、血友病であるとの遺伝データがあるにもかかわらず、1 段法では FVIII: C は正常範囲内であった。よって、血友病との診断はなされていなかった。逆に、全体の中の 6 名 (11%) では 1 段法では低下していたが、2 段階法では正常であった。このパターンを持つ 10 家系の 16 人を見出した。これらの全てで Tyr346Cys 変異が証明されたが、出血症状はほとんど見られなかった。我々の全てにおいて発色性合成基質法による数値は概ね 2 段階法の値に一致していた。Sheffield の経験からは、時に診断を誤ったり、あるいは、他の患者を軽症血友病と誤診断してしまうことになりうる 1 段法に比べて 2 段階アッセイの方が血友病の重症度をより正しく反映している。

### b) FVIII アッセイの相違 - 2 段階測定法で見逃される血友病 A 変異型 (*H. Brondke, J. Oldenburg*)

FVIII: C は主に凝固 1 段法か 2 段階法である発色合成基質法で測定される。両者は大部分の血友病患者の FVIII: C 値については同じであるが、最近知られるようになった一部の変異病型では、これらのアッセイ値が異なる。これらの変異型の多くは 1 段法でより高い活性値を示す。一方、2 段階法では患者の臨床症状と相関する活性値を示す。しかしながら、6 つの変異 (Glu321Lys, Tyr346Cys, Ile369Thr, Glu720Lys,



Arg1689His, Phe2127Ser) は逆で、即ち、2 段法の方が 1 段法より高値である。これらのうち、多くは軽症血友病 A であるが、基本的な変異の効果は 1 段法アッセイでのみ明かである。2 段法測定法では正常値を示す。上記に述べた変異の共通像は、Ph2127Ser を除いてそれらはトロンビン解裂部位の近辺であるとまとめられる。

### Section III: 第 VIII, IX 因子, 臨床的問題 - II: インヒビター

*Chairs: C. Hay(UK), J. M. Saint-Remy(Belgium)*

#### 1. インヒビター発生の生物学: B 細胞に焦点をあてた今日的理解 (*J. M. Saint-Remy*)

骨髄は、FVIII と反応しうる B 細胞を作り出すかも知れないという高いリスクを持って連日何百万個もの B 細胞を産生している。FVIII 暴露とは相同成熟の過程へ B 細胞を反復して送り込むイベントと定義される。シグナルイベントへの異なる感受性を持つ極めてヘテロな細胞様式にある。この短いレビューの目的は、B 細胞が環境と反応する様式を討論すること、そして、これがどのようにしてインヒビターを持つ患者の利益にかなうのかを示すことである。

B 細胞は、3 種類のレセプターを介してその環境と反応する。抗原特異的レセプター (BCR), CD40 分子、そして、Toll 様レセプターである。

CD40 分子は B 細胞が CD40 リガンドを介して T 細胞と反応するようにしむけるが、ここではそれは考えない。BCR は細胞膜内及び細胞内因子との複雑なネットワークと結合し、結果として、表面活性化を代謝イベントへと伝達する。B 細胞の成熟過程に応じて、BCR を介するイベントはそのリガンド (FVIII) の様式と BCR 渴望及び B 細胞の局在に依存して行われる。TLRs は病原体由来因子と結合し、TLR 結合の成り行きは細胞から細胞へとドラマチックに変化する。そのようにして、同じ刺激に対して B 細胞と樹状細胞は相反する方向へと反応する。このことは、病原体に反応する免疫システムの正常能力に触れることなく B 細胞を操作することが出ることになる。抗体を産生するための異なる過程の中に入るか、あるいは、胚中心の中でのリサイクルに関するか、B 細胞にとって決定的である分子イベントはすでに確立されている。トランスクリプトレベルにおいては、BLIMP-1 は活性化に際して B 細胞を形質細胞へと変換させる主なる調節装置である。たくさんの因子、そのいくつかは BLIMP-1 を複写を活性化したり、抑制したりと手際よく処理される。その結果、インヒビターの産生に対する反作用がもたらされる別の段階へと至る。BCR トランスジェニックマウスの最新株世代では、活性 and/or 抑制をもたらす分子レベルの各段階を評価することが可能となっている。それによってインヒビターの撲滅への治療的アプローチを切り開く新しい技術が入手可能となる。

#### 2. 臨床試験でのインヒビターの分析: 我々は今どこにいるのか? (*N. Jain*)

FDA 主催の 2003 年 FVIII インヒビターワークショップの中で、FVIII 欠乏症のインヒビターに対する評価と査定に関する諸問題が検討され決定された。それらは、インヒビターの定義、インヒビター陽性のカットオフ値、ハイレスポonderとローレスポonderの定義及び一過性インヒビターの臨床的定義、等である。臨床検査でインヒビターが発生した際の統一的データを収集するために、FDA は標準を決めた。

pdFVIII と rFVIII 間のインヒビター発生頻度の差に関する最近の発表論文に基づき、FDA は AERS データベースを検索した。その結論が出なかったのは上記データベースの限界である。FDA は新製品の開発段階と (and/or) 主要な製造工程上の変更の際に、インヒビター発生に関する統一的なデータを収集しようとしている。

### 3. Rodin 研究最新版 (*H. Marijke van den Berg*)

インヒビター発生の病因を検討するためのデザインとして観察的コホート研究は重要である。FVIII 遺伝子変異のような大量の遺伝的要因が重要要素と認識されている。これらとは別に、治療関連要因も重要である。インヒビター発生に pdFVIII と rFVIII で差があるか否かについては依然として討論中である。

最近、Canal スタディーにおいて、インヒビター発生に関して、最大 (最多) 治療を行った時期 (年齢) が大きな要素であることが明らかとなった。初回治療が最多投与となった場合は 6.8 倍のリスクとなる。これとは対照的に、早期から予防投与 (定期補充) を開始した患者ではインヒビターのリスクが低下する。このように、一時に大量投与することや感染症の併存や手術といった危険因子が特定な患者においてはインヒビターを誘発するという仮説が考えられる。このことは、また、なぜ一卵性双生児でインヒビター発生が一致しないのかをうまく説明している。

Rodin スタディーでは、2000 年 1 月 1 日から 2008 年 1 月 1 日の間に生まれた重症血友病 A の全ての小児からのデータを収集している。そして患者はそれぞれの exposure days (ED) が 75 日になるまで追跡される。このスタディーの骨格の基礎と追跡表では、治療の全ての理由、投与量、投与方法等と共に、ワクチンや感染症や手術なども追加される。現時点で 28 センターが IRB の承認を得ており、重症血友病 A 患者 270 人以上がすでに登録されている。目標は 800 人。 [www.rodinstudy.eu](http://www.rodinstudy.eu) 参照。

### 4. 国際 ITI 最新版 (*D. DiMichele*)

高力価血友病 A を高用量 (200u/kg/d) と低用量 (50u/kg/d 週 3 回) に前方視的無作為割りつけを行っている。参加研究者にも今なおその結果は知らされていない。目標 150 人に対して 106 人が研究に入った。参加は 25 か国、96 センターである。

2008 年 4 月現在 91 人が割りつけられた。年齢は中間値で 23.4 か月。ITI 前の力価は 5.0BU (0.6~9.4)、インヒビター診断後 5.0 か月 (中間値、0~23 か月) である。ITI は中間値 13.0 か月間 (0.8~33.0)。44/91 例がインヒビター陰性化、うち 38 例が正常リカバリーを得た。35/91 の ITI 開始後寛容状態までに要したのは 14.9 か月 (3.5

～30.4) であった。43 例が、このスタディを終了した。うち 11 例は ITI 失敗の 2 つの定義のうち一つに基づき、「失敗」結論づけられた。

50 例と 100 例が研究を終了した時点で安全に関する中間データが義務づけられている。2008 年 5 月に DSMB が第 1 回目の中間解析を行って、安全性と有効性に関する両アームの比較分析を行った。その結果、これは継続してよい（安全上）と結論された。この研究に付随して 7 つの独立したサテライト研究が実施されている。登録が終了するまで、まだ、参加者を募集中である。

## 5. 血友病 A のインヒビター発生に関する研究の国別データベースの国際間調和 (C. R. M. Hay)

CHMP と EMEA は、ISTH に対してこれまでのバラバラのデータを共有することが出来るよう各国のデータベースを収集して、国際的調和がなされるよう依頼した。これは、PTPs でのインヒビター発生のリスクファクターを検討するために大勢の患者を用いることを可能にする。可能性のあるファクターとしては、製剤変更、製剤のタイプ、免疫調節療法の併用、大量投与や手術といった治療側要因と、FVIII 遺伝子型、年齢、人種、インヒビター家族歴といった患者側要因が含まれる。

メタアナリシスとして収集されるためには、それらの患者人口の同一サンプルから同一方法によって均一のデータを集めねばならない。そのプロセスはそのような協力を実践的提案にするために、データ収集の適切な国際間調整を図ることを目的としている。この目的達成まで、データの収集は互換性を持ち、会議が招集され、そして、調査質問票が現在走っている UK 血友病データベースと USA、ドイツ、イタリア、カナダの各国データベースとの間で行われる。非公式の話し合いが、いくつかのその他の国のデータベースの間で行われた。今後、それらが、このプロセスに参加することが期待される。

European Adverse Event Surveillance(EUHASS)もまた、この議論に参加している。しかし、それは異なるモデルであり、ネットワーク上の重複もあって直接参画することはないであろう。

米国とイタリアの国内ネットワークは不完全であり、ドイツは開始したところである。UK とドイツでは政府の意向が反映されている。患者の同意はカナダを除いて他の国々では必須となっている。一方、UK を除いて、他の全てのデータベースでは「患者が知らない程度（不告知）」はさまざまである。このまま行くと、European Data Protection 法の要求から脱落する傾向にある。

カナダを除く全てがソフト及びハードが類似又は同一のソフトウェアを使用しているけれども、3 か国のみが国内ネットワークを持っているにすぎない。スタッフ数も各国で異なる。UK と USA は十分ながら、他の国では 1～2 人でやっている。これでは協力するための質と力について問題である。カナダのデータベースを例外として、高度な国際調整が図られている。しかしながら、全てのデータベースとも遺伝子解析

データの照合では、未だ初期段階にある。全ての国内データベースの合併は今のところ考えられておらず、また、相談されていない。これを押しすすめるために、会議が計画されている。

## 6. インヒビター発生に関与する免疫反応系遺伝子の役割 (*J. Oldenburg, J. Astermark, E. Berntop*)

重症血友病 A と B において FVIII/FIX 蛋白を欠損したり、欠陥分子をもたらす遺伝子異常がインヒビター発生リスクの 20~80% に関与している。ミスセンス変異はインヒビター発生の 5% 程度である。最近サイトカインの IL-10 や免疫調節因子の TNF- $\alpha$  といった因子の遺伝子ポリモルフィズムがインヒビター発生に関与していると言われるようになった。

しかし、治療スケジュールといった環境要因も個々の患者ではリスクを上げたり下げたりしている。これら複雑な関係をよくよく理解するためにはインヒビター発生を極力少なくするための予防的要素の解明が待たれる。

予測因子はあるはずで、上記 IL-10 と TNF- $\alpha$  についても検討が必要。もちろん FVIII/FIX 遺伝子異常 (逆位、ナンセンス変異など) が大きな要因であることは判っている。遺伝子がインヒビター発生に関与しているのは 20~40% 位で、FVIII/FIX 遺伝子以上に IL-10 や TNF- $\alpha$  の方がより重要であるのかも知れない。これらの関係の解明はインヒビターの予防に寄与するであろう。

## Section IV-FVIII/FIX: 標準化の問題

*Chais: E. Tuddenham(UK) & J. Oldenburg(Germany)*

### 1. 4.5 オングストロームの FVIII—新しい結晶化からの洞察 (*E. Tuddenham*)

この 6 か月間に B ドメイン欠失 rFVIII の X-ray による結晶構造解析の論文が発表された。(Structure, 2008 Apr; 16(4) : 597- 606; Blood, 2008 Feb 1; 111(3): 1240- 7) その 2 つの構造はよく似ているが、主に C2 ドメインの位置での electron diffraction 構造に関するより初期の低レベル分解能によるものとは大いに異なっていた。2 つの Cu<sup>++</sup> 原子が A1 と A3 ドメインに存在し、2 つの Cu<sup>++</sup> 原子もまた見えた。3 つの炭素側鎖も又、部分的に埋没はしているが、よく見えた。FVIII に関する PDB と同一のものがオンラインでのダウンロードが可能で、解説付きの変異や抗体エピトープや FVIII デザインが他の適用も含めて、可能である。

### 2. SSC-FIX 製剤の "Field" スタディー: 新しい提案 (*S. Raut, M. Lee*)

FIX 製剤に関するかつての SSC "Field" スタディーは高いラボ間変動 [CVs 9~23%, TG テスト~110%] を示した。一方、最近の FVIII 製剤に関する SSC "Field" ス

タディーは、かつての高かった変数が SSC の測定法勧告によって大幅に減少した。前の FIX スタディーは 1997 年に行われ、その後、新世代の rFIX が開発され (第 I / II 相治験)、そこでは、新・旧の FIX 製剤の正確な力価測定が重要であった。

Field スタディーの SWP の研究会での討論 (ISTH/SSC FVIII/FIX Sub-committee) の後、変動係数の要因を検討することが決定された。そして、2つのスタディーが提案された。Phase 1: ルーチンの方法による Field スタディー (FIX 製剤の現行測定法の評価) ; Phase 2: 差異の影響、方法、前希釈液、指導者、異なる日のアッセイ等を評価する、厳密なプロトコール方針に基づくコントロールスタディー。加えて、変動分析の要素が Dr. Martin Lee によって行われる。

4 品目 (2pdFIX と 2rFIX) が提案された。力価測定 (評価) に加えて参加者は、血栓性テスト (例: NAPTT, トロンビン/フィブリノゲン clotting time(TFCT) , FIX a 等) も実施するよう求められる。Phase 1 の参加者には 2009 年 2 月に発送し、結果は 2009 年 5 月 1 日までに返却するよう求められる。そして、2009 年 7 月の SSC F VIII/FIX 小委員会に予報として報告される。

### 3. FIX 製剤に関する第 4 次国際標準 (4 次 IS), EPBRP 及び FDA 標準 (*E. Gray, W. Pickering, J. Hockley, P. Riasby, E. Terao, KH Buchheit, M. Weinstein, T. Lee and R. Drews*)

ヒト血液凝固 FIX 製剤、EPBRP 及び FDA 標準のために WHO 国際標準 (IS) の力価を評価する共同スタディーが 14 か国の 30 ラボで行われた。3つの候補品 (1つの rFIX、2つの pdFIX) が第 3 次のヒト血液凝固 FIX 製剤 (86/854) IS に対して測定された。また、第 3 次のヒト血漿第 II, VII, IX, X 因子 (99/826) 標準品も又 FIX 血漿単位及び製剤単位間の関連を評価することも行われた。32 セットの凝固アッセイ結果と 2 セットの発色合成基質法アッセイ結果が分析された。

サンプル B (rFIX 候補品) とサンプル P (pdFIX IS) の 2 方法によって測定された力価には重大な差異があった。pdFIX であるサンプル C と D でも凝固法と合成基質法間では同じような結果であった。

凝固系でのラボ内 GCV は 0.5~21.7% で主要ラボ間では 10% 以下であった。ラボ間 GCV は 10% 以下 (4.7~10.6%) と良好であった。血漿の第 3 次 IS の測定力価は FIX 製剤の第 3 次 IS に比べて 6% 低いものであった。血漿の第 3 次 IS の測定力価は FIX 製剤の第 3 次 IS に比べて 6% 低いものであった。この差は第 3 次 FIX 製剤の較正に起因しているようであった。

サンプル C (07/182) が第 4 次ヒト血液凝固 FIX 製剤 (96/854) の第 4 次 IS とし、その力価を 7.9IU/アンプルと決定した。

FVIII インヒビター標準の選定が 2003 年 SSC ミーティングで開始された。この標準の必要性は WHO でも、もっと最近では、EMEA で求められている。Dr. Raut(NIBSC) がこの研究を実行し、2006 年の Oslo での SSC 会議で報告した。研究は 22 のエキス

パートラボが参加し、5つの候補品（家兎ポリクローナル抗体1、ヒトモノクローナル抗体2、ヒトインヒビター患者血漿2）であった。この中で一つのインヒビター血漿(05/206)が最低のCV(17.7%)で8.2BU/vialであった。しかし、ラボ間、ラボ内CVは比較的高かった(36%)。さらに再検査によってもラボ間CVはほんの少し向上したのみであった。このことは新しい標準品も大きな利益をもたらさないことを示し、さらに多くの問題点を指摘した。即ち、05/206（候補品）のそれはHCV⊕HIV⊕、高いCV、残存活性の測定に関する推計学的効力、等である。

そこでもっとも確実なインヒビター測定系を決めるための”post-hoc”な推計学的効力チェックの正統性を評価する目的で、2007年にワーキングパーティ（座長：K. Mertens）が立ち上げられた。しかし、データの一部しか出ていない。Dr. Mertensは今後の方針を討議した。参加者が限られることから、よりコントロールされた新しい、より小さなスタディーによるデータを使うこと等、いくつかのオプションを討論した。このInhibitor Standardization Working Partyでの更なる議論に関する示唆を待っている。（[k.mertens@sanquin.ne](mailto:k.mertens@sanquin.ne)）

#### 4. 血漿FVIII/VWFのWHO ISの更新 (A. Hubbard)

現行の第5次WHO血漿FVIII/VWF標準(IS)は2003年に確立された。FVIII: C, FVIII:Ag, VWF: RCo, VWF:AgとVWF: CBの力価を決めた。年間平均750アンプリを供出していたので、2009年にはその在庫はなくなる。2008年に約2万アンプリの候補品を用意した。第6次ISの単位設定に向けて第5次WHO ISとローカルの正常血漿由来標準に対する上記5項目を測定する。前者は標準品間の継続性上必須であり、後者は又、”新鮮血漿単位”とIUとの比較の意味で、必要である。この共同研究が2008年9～11月に予定されており、2009年の初めに完了する。データは2009年10月のWHOのExpert Committee on Biological Standardisationによって公式に設定される前に、2009年7月のSSCで報告される。

#### 5. FVIII製剤の第8次ISの最新提案 (S. Raut)

現行の第7次WHO IS（製剤）(99/278)は2004年に決定されてFVIII: C力価が確立された。年間約600～800アンプリが供出され、現行7次ISは2009年の終わりにはなくなる。この第7次ISは血漿由来であるが、次の代替品はpdFVIII及びrFVIIIの両方の製造企業から供与されている。検討の結果、4候補品（血漿由来2とリコンビナント2）が選択され、2万アンプリがすでに用意された（2008年3～4月）。この第8次ISは第7次WHO ISと3/Mega 2US標準バッチのBRPと比較して決められる。さらにBRPのバッチ3も次の標準に替えられる。

これは両者の標準を交代するためにNIBSCとEDQM間のジョイントプロジェクトとなる。すでに35ラボが参加表明。そして、2008年の終わりには完了する予定である。第8次IS研究は2009年7月のSSCに報告される。

6. 血友病 A のヒト gDNA、イントロン 22 逆位に関する国際的遺伝子標準パネルの候補に関する共同研究 (*E. Gray, W. Pickering, M. Hawkings, J. Boyle, R. Hawkins, P. Metcalfe*)

血友病 A のヒト gDNA、イントロン 22 逆位に関する第 1 次国際遺伝子標準パネル (NIBSC Code 08/160) として、4 つの gDNA の安定性を評価する国際共同研究に 14 ラボの参加を得た。このパネルには正常男性 (06/186)、正常女性 (06/200)、保因者女性 (06/204) 及び患者男性 (07/116) の gDNA から成り立っている。参加者はすでに患者サンプルと特徴付けられている。各ラボ内コントロールに対してこのパネルを評価した。全体として 166 の遺伝子型がそのパネルについて実施され、うち 1.8% に誤りがあった。この結果は、このパネルが血友病 A イントロン 22 逆位の遺伝子型の標準品として適切であるということを示した。全ての参加者が、この 4 つの gDNA から成るパネル (08/160) が血友病 A、ヒト gDNA、イントロン 22 逆位に関する第 1 次国際遺伝子標準パネルとすることに同意した。

7. 閉会の挨拶

座長が、次回 SSC で発表予定の内容をこの小委員会にふさわしい標準化関係問題として是非提案するよう全ての参加者に要請した。また、彼は全ての Co-chairs と発表者そして聴衆に謝辞を述べ、2008 年 7 月 5 日 12 時に終了した。

# 血友病の疫学と病因

白幡 聡

Shirahata Akira  
北九州総合病院副院長

Key Words : 血友病, 歴史, 疫学, 病因, 遺伝子変異

要旨: 代表的な先天性出血性疾患である血友病の歴史は古く, 5世紀ころに完成したユダヤ教聖典のなかにそれと思われる疾患の記載がある。また, ビクトリア女王に端を発した Royal Disease としての血友病は怪僧ラスプーチン登場の素地となった。本稿ではまず血友病の歴史について触れ, ついでわが国を中心とする疫学的状況, そして, 遺伝子解析技術の発展により明らかにされつつある遺伝子変異パターンからみた病因について概説する。

## I 血友病の歴史<sup>1)</sup>

5世紀ころに完成したユダヤ教の聖典『バビロニア・タルムード』のなかに, 「もし, 最初の男の子が割礼により出血し, 第2子も同様であれば第3子の割礼を行ってはならない」との一節があり, これが現存する血友病 (hemophilia)<sup>2)</sup> のもっとも古い記述といわれている。また, ben Gamliel RS (Rabban Simeon ben Gamliel) が, ガリラヤ地方セフォリスの4姉妹について, 姉3人の息子がいずれも割礼後に出血死したため, 4人目の末妹の男の子の割礼を禁じたとされる。これらの記述から, メンデルが遺伝の法則を発表した1866年より遙か以前に, 割礼という処置を通じて, 男性に現れる先天性出血性疾患の存在がユダヤ教社会のなかで認知されていたことをう

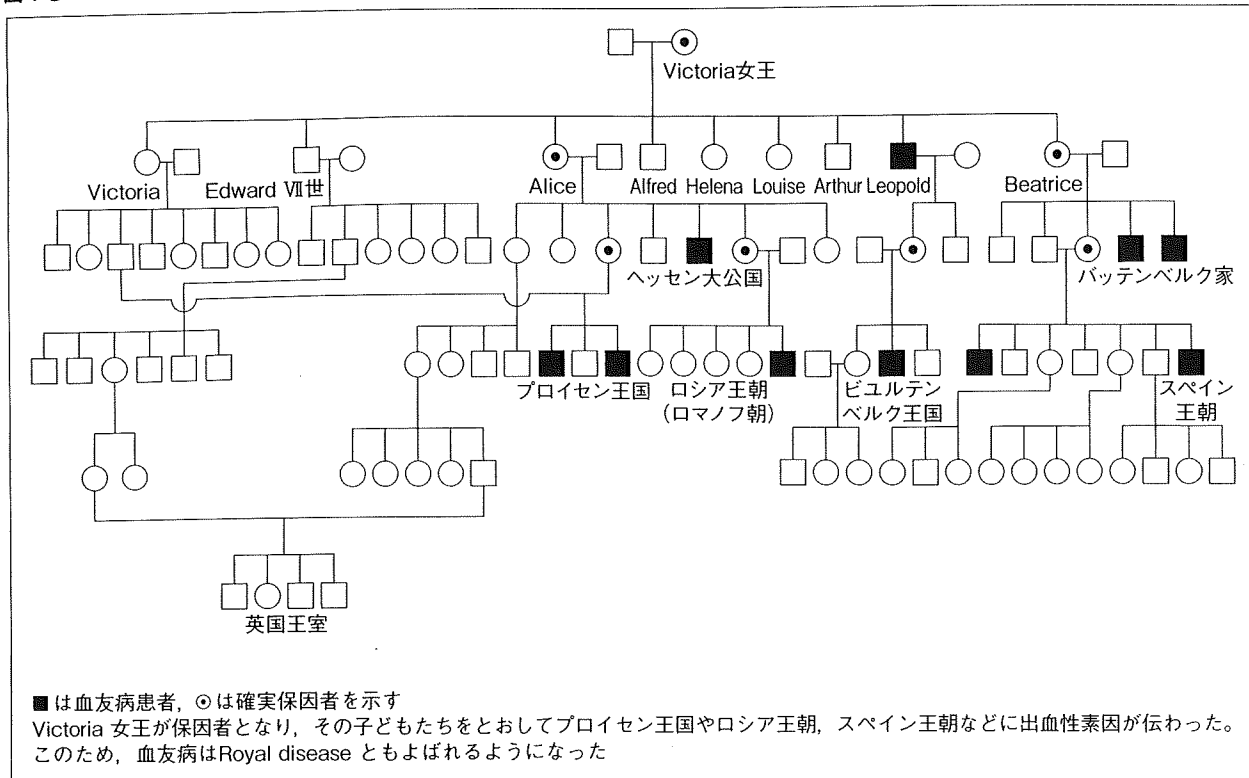
かがい知ることができる。

歴史上, もっとも有名な血友病家系は, 英国のビクトリア女王の家系である (図1)<sup>1)</sup>。彼女は9人の子どもを産んだが, 4人の王子のうち1人が血友病で, 5人の王女のうち2人が保因者であった。この2人の王女やその娘たちがヨーロッパの王室へ嫁いだため, プロイセン王国やロシアのロマノフ王朝, スペイン王朝などに病気が伝わり, ビクトリア女王の息子, 孫, ひ孫の代まで, 合わせて10名の血友病患者が誕生した。そのうちの1人アレクセイは, ビクトリア女王の孫であるアリックス (アレクサンドラ) とロシア最後の皇帝ニコライ II 世との間に生まれた。出血に苦しむアレクセイの痛みを和らげ, 皇帝と皇后の厚い信頼を得たのが怪僧ラスプーチンで, 皇帝に対する彼の影響力が強まるにつれて, 逆に貴族や政治家, 軍隊の反感を買うことになり, 1916年に暗殺された。語り伝えられている暗殺されたときの状況は, 数人を即死させるに足る量の青酸カリが振りかけられていたケーキを食べても, 毒入りのワインを飲んでも体調

註) 血友病: 血友病は第Ⅷ因子の活性低下に起因する血友病Aと, 第Ⅸ因子の活性低下に起因する血友病Bに大別される。



図1 ● Victoria女王とその子孫たち



(田中一郎, 吉岡章: 血友病の歴史. 白幡聡編, みんなに役立つ血友病の基礎と臨床, 医薬ジャーナル社, 大阪, 2009, p 23, より引用)

に変化なく, さらに背後から銃弾を撃ち込まれても30分後に立ち上がり, 最期は凍ったネバ川に投げ込まれたための溺死であったという。ラスプーチンの暗殺後まもなくしてロシア革命が起こり, アレクセイは家族とともにシベリアに軟禁されたのち, 1918年に銃殺されたと伝えられている。

## II 病名の由来

「hemophilia」という名前は, ギリシャ語の「haima (血液)」と「philein (友愛)」に由来する。ちなみに「philein」と同義語の「フィリア」は「アガペー(神の愛)」「エロス(人間の愛)」とともに「愛」を表した代表的な3つの言葉のうちのひとつで, 現在は「病的な愛好・傾向」を示す接尾語として用いられることが多い。hemophiliaという病名

はいつのころからか一般に使われていたようであるが, 医学文献に初めて登場したのは1828年のFriedrich Hopffの論文で, その後しばらくの間は, hemorrhaphiliaという名称も使われていたが, 現在, 後者は使われなくなった。一方, わが国では1889年, 弘田<sup>2)</sup>が初めてhemophiliaの疑いのある男児を報告し, 「haima (血液)」と「philein (友愛)」を組み合わせた血友病という名称が用いられるようになった。

## III 血友病の疫学

世界血友病連盟(World Federation of Hemophilia: WFH)の2006年の集計によれば, アフリカの一部の国を除いた100カ国(世界人口の88%をカバー)の先天性血液凝固異常症の患者数は205,472例である<sup>3)</sup>。疾患

表1 ●日本全国における先天性血液凝固因子欠乏 / 異常症生存患者数\*

	男性	女性	合計
血友病A	4,185	26	4,211
血友病B	908	8	916
フォン・ヴィレブランド病	406	486	892
フィブリノゲン欠乏 / 異常症	24	33	57
プロトロンビン欠乏 / 異常症	3	3	6
第V因子欠乏 / 異常症	11	13	24
第VII因子欠乏 / 異常症	30	22	52
第X因子欠乏 / 異常症	10	5	15
第XI因子欠乏 / 異常症	17	9	26
第XII因子欠乏 / 異常症	15	7	22
第XIII因子欠乏 / 異常症	30	27	57
第V因子・第VIII因子欠乏症	3	3	6
血友病AB	2	0	2

\*平成20(2008)年5月31日時点での状況

(厚生労働省委託事業血液凝固異常症全国調査平成20年度報告書より)

統計を含めて人口動態調査が整備されている先進国における男子人口10万人あたりの血友病患者数は6~10人で、民族間で発生率に差があるかどうかは明らかでない。

一方、わが国では、以前より厚生労働省委託事業としてエイズ予防財団が毎年1回、血液凝固異常症全国調査を実施しているため、その平成20年度報告書(2008年5月31日時点における状況)をもとに日本の現況を述べる。

本報告書<sup>4)</sup>に示された先天性凝固因子欠乏 / 異常症の生存患者数は、血友病A 4,211例(男性4,185例、女性26例)、血友病B 916例(男性908例、女性8例)、フォン・ヴィレブランド病892例(男性406例、女性486例)、その他の先天性凝固因子欠乏 / 異常症267例(男性145例、女性122例)である(表1)。したがって、血友病Aと血友病Bを合わせた患者数は男子人口10万人あたり8人強で、欧米諸国とほぼ同様である。ちなみに1997年の福武ら<sup>5)</sup>の報告では6.4人であったので、その後の10年間の調査の進展 / 実患者数の増加により3割近く増えたことになる。

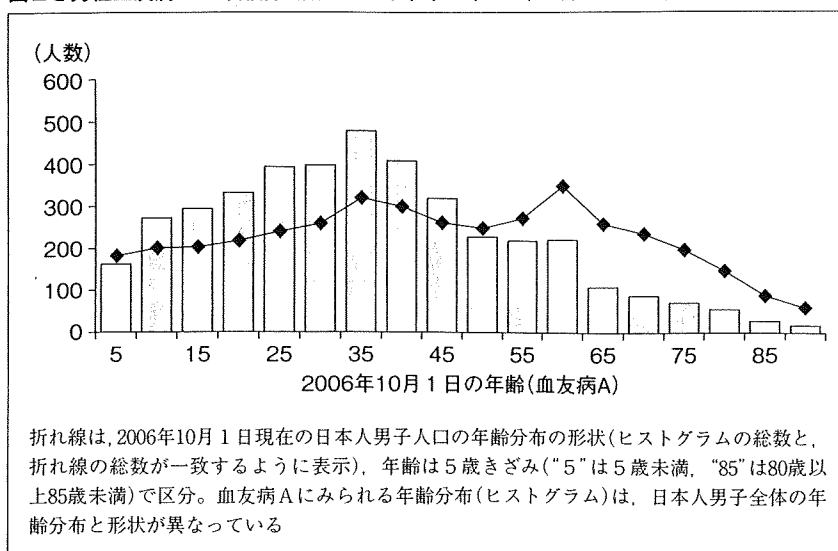
わが国と欧米の報告の比較で興味深い点は、重症例の占める比率である。すなわち、前述のわが国の報告書では不明例を除くと、血友病Aでは重症が54%、中等症が24%、軽症が22%となっている。血友病Bでも重症が45%、中等症が31%、軽症が24%で、重症型がもつとも多い。一方、欧米では中等症と軽症の比率が高く、

たとえば2008年のカナダの報告<sup>6)</sup>をみると、カナダの血友病患者人口の98%に相当する2,663例中、血友病A(2,161例)では重症が31%、中等症が12%、軽症が57%で軽症例が過半数を占める。また、血友病B(502例)では重症27%、中等症37%、軽症36%という分布である。わが国では、中等症 / 軽症患者の診断率が低い可能性を否定できないが、それだけでこの差異を説明することは難しく、後述する遺伝子変異のパターンが異なるのかもしれない。

図2および図3は血友病患者の年齢別人数に日本人男子人口の年齢分布を重ねたもので、血友病A、血友病Bともに患者の年齢分布と一般男子人口の年齢分布には乖離がある<sup>7)</sup>。5歳未満の患者と50歳以上の患者が少ない理由として、前者は出生後まだ期間が短く診断されていない患者(とくに中等症 / 軽症患者)がいること、後者は血友病止血治療が不十分で寿命が短かったことに加えて、非加熱製剤によるヒト免疫不全ウイルス(Human Immunodeficiency Virus ; HIV) / C型肝炎ウイルス(Hepatitis C Virus ; HCV)への感染が暗い影を落としているためであろう。

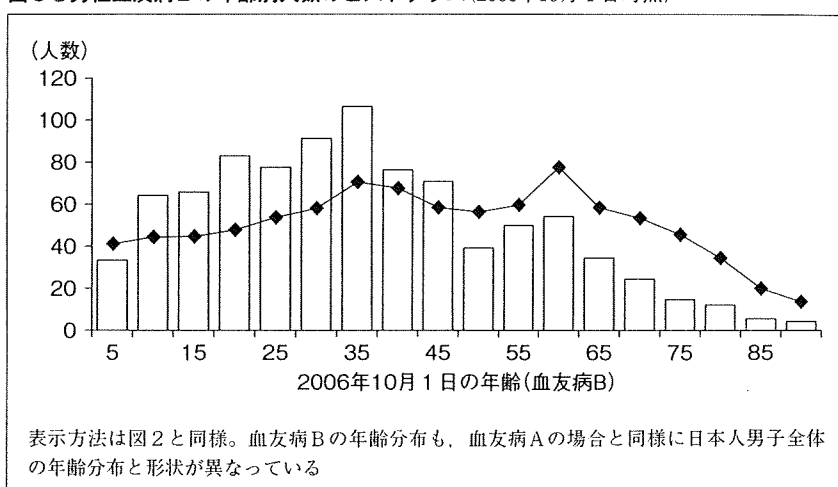
血液凝固異常症の年次死亡数についての2000~2007年までの報告例数を、HIV非感染者とHIV感染者に分けて図4に示した。ただし、HIV非感染者の死亡報告については、血液凝固異常症全国調査による掌握率が不

図2 ●男性血友病Aの年齢別人数のヒストグラム(2006年10月1日時点)



(立浪忍：血友病の疫学、白幡聡編、みんなに役立つ血友病の基礎と臨床、医薬ジャーナル社、大阪、2009、p 32、より引用)

図3 ●男性血友病Bの年齢別人数のヒストグラム(2006年10月1日時点)



(立浪忍：血友病の疫学、白幡聡編、みんなに役立つ血友病の基礎と臨床、医薬ジャーナル社、大阪、2009、p 32、より引用)

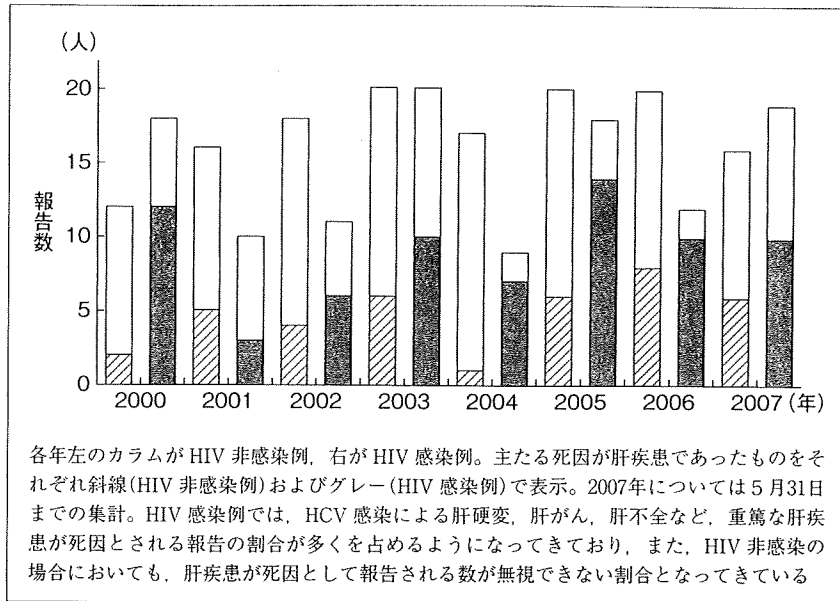
明なので定量的な評価は難しい。強力な多剤併用療法の導入により HIV 感染症の生存期間が著明に延長した反面、HCV 感染による肝硬変、肝がん、肝不全など、重篤な肝疾患が死因とされる報告の比率が増えている。なお、HIV 非感染者に関しては、肝疾患以外の死因の半

数程度が出血である。

#### IV 血友病の原因

打撲や切創により血管が傷ついたとき、血液は速やか

図4 ●血友病凝固異常症全国調査に報告された死亡報告数の年次推移



(立浪忍：血友病の疫学。白幡聡編、みんなに役立つ血友病の基礎と臨床、医薬ジャーナル社、大阪、2009、p.36。より引用・一部改変)

に凝血塊を形成して、傷口からの血液の流失や病原微生物の侵入をくい止めなければならない。一方、血液が酸素や二酸化炭素、栄養素の運搬など本来の役割を果たすためには、よどみなく血管のなかを流れていることが必要であり、不要あるいは過剰な血栓形成(脳梗塞、心筋梗塞など)は出血に劣らず生体に大きな危険をもたらす。そこで、必要とする場所で過不足なく凝血塊が形成できるように、止血機構は巧みな調節機能を備えている<sup>8)</sup>。すなわち、凝固系は多くの因子(凝固因子)が参画するカスケード(階段状の分かれ滝、段瀑の意)を形成していて、反応が進むごとに増幅される一方、それぞれの活性化段階で制御因子がチェック機能を果たしており、凝固カスケードの最終産物である不溶性のフィブリンが過剰に産生されて、虚血障害が起こることがないように監視している。

血液凝固反応は接触因子の活性化が引き金となる内因系凝固反応と、組織因子と第Ⅶ因子の複合体形成が引き金となる外因系凝固反応の2つのルートで進行すると長い間、考えられてきたが、現在は組織因子と第Ⅶ因子複

合体による第Ⅸ因子の活性化が主たるルートとみなされている(図5)<sup>8)</sup>。したがって、図5のなかで主たるルートの流れが滞ると凝血塊の形成に支障をきたし、ささいな血管の傷でも、自覚症状を伴う大きな出血に発展しやすくなる。

前述したように、血友病は起因によりAとBに大別されるが、血友病Aの第Ⅷ因子と血友病Bの第Ⅸ因子の活性低下は、それぞれの凝固因子の設計図となる遺伝子の異常によりもたらされる〔その他、後天的に産生された第Ⅷ因子/第Ⅸ因子自己抗体による活性の低下(後天性血友病)があるが、ここでは触れない〕。第Ⅷ因子と第Ⅸ因子の遺伝子はともにX染色体の長腕部に位置しているので、血友病はX連鎖性劣性の遺伝形式をとる。すなわち、保因者の母親から異常な遺伝子をもつX染色体を受け継いだ男子は血友病となる。女子の場合は、母親から異常な遺伝子をもつX染色体を受け継いでも、もう一方の父親由来のX染色体が正常であれば保因者となり、通常は出血傾向はみられない。きわめてまれに、X染色体上の遺伝子が両方とも異常な場合や、X染色体がひとつ