

「血友病医療における今後の展開」

産業医科大学 小児科学教室教授 白幡 聡

産業医大の白幡でございます。今日私に与えられたテーマは、「血友病医療における今後の展開」ということで、血友病医療を広く捉えますと医療費の問題、例えば小児慢性特定疾患の今後の動向なども入ってきますが、今日は表1にお示したように、大きく七つのテーマについて、現状ならびに今後の展開という、それもあまり先のことでなく、近未来的な展望についてお話をさせていただきます。

さて、ここに書きましたトータルケアの推進、危機管理体制の構築、凝固因子製剤については安全性の向上と利便性の向上という2つの面からお話をしたいと思います。また現在ある凝固因子製剤をどのように工夫

して今より効率性を高めるかというお話、そして遺伝子治療の現況についてお話しします。インヒビターに関しては、吉岡先生の方から詳しく、インヒビターを消失させるための戦略のお話がありましたが、時間があれば、インヒビターをつくらなくするための対策について、少しお話をさせていただきます。そして、止血治療以外の治療について今日は、HIV感染症とHCV感染症に話題をしばってお話をさせていただきます。

改めて申し上げるまでもありませんが、血友病の患者さんあるいはそのご家族が抱えている問題は、基本的には止血困難です。すなわちささいな傷でも出血するとなかなか止まらないために大きな出血になる、それが基本的な異常です。一方、関節の中に出血を繰り返すことによって起きてくる血友病性関節症の問題、昔はクロスエイトMを始めとする良質の製剤がなかったために、たとえば、歯磨きで出血をするということから、歯科口腔外科的な問題、また、ご存知のように凝固因子製剤を介したHIV感染、HCVの感染など医学的な問題だけとりあげても、さまざまな重い問題を抱えておられます。また社会的な問題では、幼稚園入所、就学、就労というような問題、結婚そして医療費、家族関係その他多くの問題を抱えておられます(表2)。このように多くの問題を抱えている患者さんに、われわれ小児科医あるいは内科の血液専門医がいくら頑張っても、問題の解決に力が及ばない。こういったいろいろな問題に対処し、患者さんの生活の質(QOL)を上げていくためには、どうしてもトータルケアが必要になってまいります。たとえば米国の例をとりあげますと、44の州とコロンビアおよびプエルトリコに合計144の血友病センターが開設されています(表3)。

血友病医療における今後の展開

1. 包括医療(トータルケア)の推進
2. 危機管理体制の構築
3. 凝固因子製剤の改良
 - 安全性の向上
 - 利便性の向上
4. 凝固因子製剤の使い方の工夫
5. 遺伝子治療
6. インヒビター対策
 - 発現予防対策
 - インヒビター保有患者の止血治療
 - インヒビターを消失させるための戦略
7. 止血治療以外の治療
 - 血友病性関節症
 - HIV感染症
 - HCV感染症

(表 1)

血友病患者・家族が抱える問題

〔医学的問題〕	〔社会的問題〕
止血困難	保育所入所
関節障害	就学
虫歯、歯周炎	就労
HIV感染	結婚
HCV感染	医療費
その他	家族関係
	その他

(表 2)

包括医療体制の構築

米国では、44の州とコロンビア及びプエルトリコ地区に144の血友病センターが開設され、NHF(米国血友病基金)とその支部との連携のもと、包括医療を提供している。

その中でも、連邦政府が設立した16の血友病センターは、治療用製剤を安く購入できるなどの特権を持ち、その差額を人件費にあてるなどして、とくに充実したトータルケアを提供している。

(表 3)

米国にはナショナルヘモフィリアファンデーション(NHF)、米国血友病基金とその支部があるわけですが、そこと連携をとりながら、包括医療を提供しております。その中で、連邦政府が指定した16の血友病センター、これは中核血友病センターと申し上げて良いかと思いますが、ここでは血液凝固因子製剤を他の病院よりも安く購入できるという特権をもっています。そこで差額が出てくるわけですが、その差額を、ナースコーディネーターの人的費用に充てるなどして、特に充実したトータルケアを提供しています。

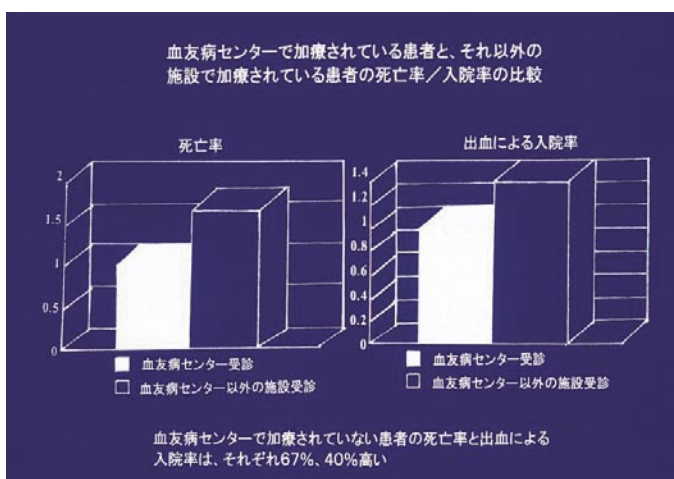
血友病センターで加療するということの意義ですが、アメリカには144の血友病のセンターがあるというお話をしましたが、血友病センターで加療されている患者さん、図1の白い部分ですが、それと、それ以外の施設で加療されている患者さんについて死亡率と、出血や関節症など血友病関連の出来事での入院率を比較したところ、血友病センターに受診している患者さんの死亡率は、血友病センター以外の施設に受診している患者さんと比べて67%少ないことがわかりました(図1)。

また出血などによる入院率をみましても、血友病センターにかかっている患者さんの方が血友病センター以外の施設に受診している患者さんと比べて、40%少ないという結果が出ています。

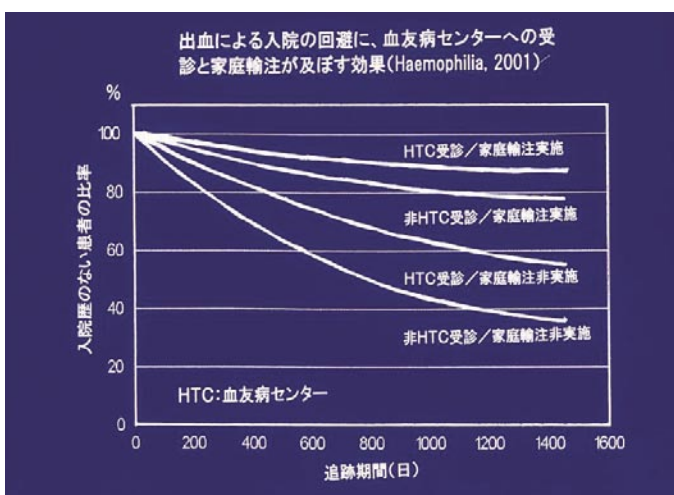
さらにこのHTC、ヘモフィリアトリートメントセンターの略で、血友病治療センターということですが、血友病センターに受診してなおかつ、家庭で輸注をしている患者さんのグループは4年間の間に15%しか入院していませんでした。

それに対して、血友病センター以外の施設に受診していて、家庭輸注をまだ実施していない患者さんは60%以上の方が同じ4年間の間に入院経験を持っていました。こういったことをみても、家庭輸注と血友病センターへの受診の意義がご理解いただけると思います(図2)。

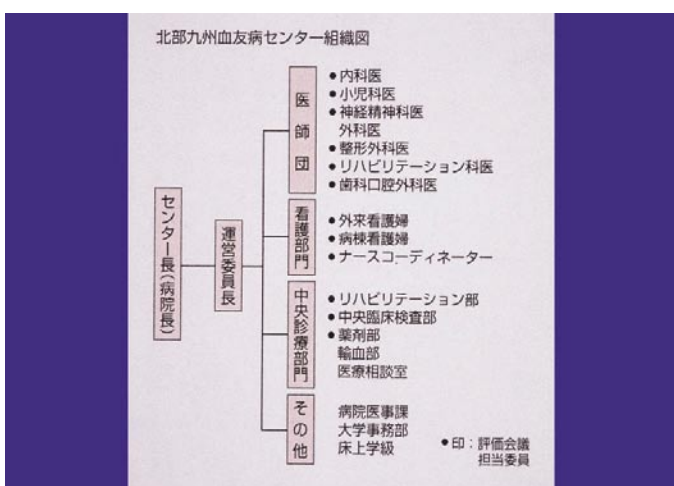
ところが残念ながら日本では、病院の組織のひとつとして完全に認知された血友病センターはほとんどありません。私が産業医大に赴任して5年目、つまり今から20年以上前になりますが、何とか大学病院の中に、きちんと認知された形で血友病センターをつくれなかと考え、いろいろな働きかけをしまして、幸い、病院長の理解も得られて、センター長はずっと病院長にお願いしているんですが、医師グループ、看護師グループ、それからコメディカルスタッフ、今日も臨床



(図1)



(図2)



(図3)

検査部の榎本さんに出席していただいておりますが、そういった方々と一緒に図3に示した組織を持つ血友病センターを立ち上げることができました。そして、昨年秋にはお陰さまで創立20周年を迎えることができました。

血友病センターでは、毎月1回総合診察外来をやっていきます。包括的に患者さんを診察する外来をして、そこで患者さんが抱えているいろいろな問題、先ほど申し上げましたが、医学的な問題だけでなく、社会的な問題を含めて詳しい情報をお伺いする。それから2週間後の血液検査、レントゲン写真などのデータがそろった時点で、評価会議(写真1)を開きます。

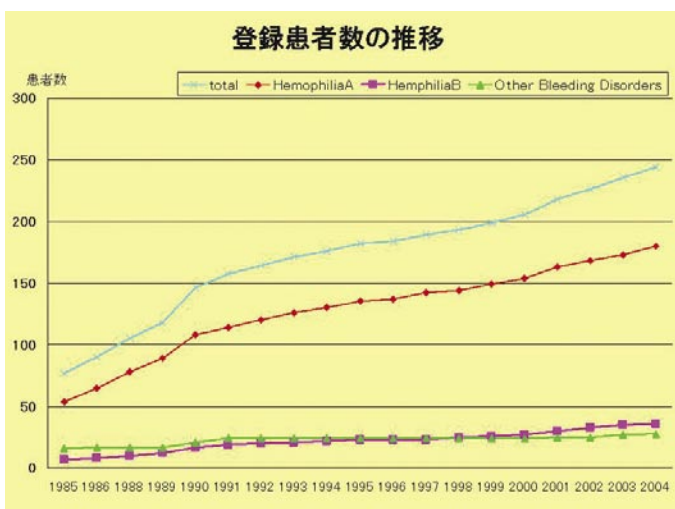
評価会議には、外来の看護師や血友病センター専属の看護師、リハビリテーション科の技師長、小児科だとか整形外科、リハビリテーション科の医師、そういった関係者が集まって患者さんのレントゲン写真を見ながら、どのようなサポート、例えば、靴に中敷を入れるとか、装具を作るとか、どのようなサポートをすればいいか、あるいは「子どもがサッカーをしたいと言っているんだけど、させていいか」というような、ご両親、ご家族からの相談に対してどのように対処すべきかをディスカッションします。

ちょっと見づらい図4ですが、当センター、北部九州血友病センターが正式な名称ですが、そこに250名を超える患者さんが登録をされています。その中の半分くらいの患者さんが今でも原則として年に1回一それより短いことや、患者さんの状況によっては2年に1回のこともあります、総合診察外来に受診されています。

このようなセンターが日本の中に、もっと構築されていかなければいけないと思うのですが、残念ながら日本の血友病診療の特徴は約5,000人の血友病の患者さんが、1,000以上の医療施設に受診しているということなのです。そのように患者さんが分散している状況の中で、どのような形で、日本版血友病診療体制を立ち上げて、充実させていくかについては、今後解決すべきいろいろな難しい問題があると思いますが、その中で、血友病センターに受診したとき、窓口になるナースコーディネーターの役割がとても大きいことから、血友病ナースコーディネーターの養成のお手伝いをし



(写真1)



(図4)

北部九州血友病センターにおける Nurse Coordinator(NC)の役割・業務	
・	医療の相談窓口
・	患者(家族)への疾病教育(家庭輸注の指導を含む)
・	診療部門・医療スタッフと患者・家族との橋渡し
・	総合診察外来での外来看護業務 (患者の選択・当日の外来業務・評価会議の準備・報告書の作成)
・	カウンセリング・サポート
・	臨床研究への協力(データ集計・市販後調査等)
・	患者・家族を取り巻く関係者(学校関係者など)への働きかけ・調整
・	情報管理・事務処理
・	患者会の支援
・	その他
・	九州HIV看護研究会の事務局業務、患者教材製作等

(表4)

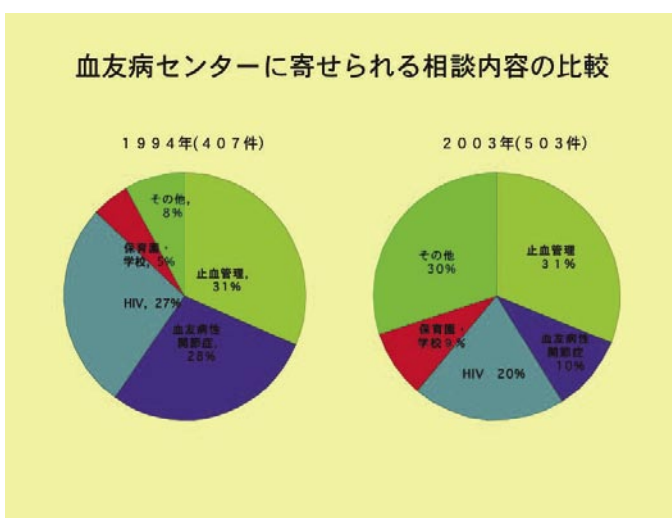
ています。

表4は私どもの血友病センターにおけるナースコーディネーターの役割業務ですが、まず相談窓口ですね、患者さんからいろいろなお電話が入る、そうしますとナースコーディネーターは自分で対応できることはそこで対応してくれますし、専門的な問題、たとえば、整形外科に相談しなければいけない血友病性関節症の問題ですと整形外科の先生に取り次いで、受診できるようなセッティングをします。それから家庭輸注の指導を中心とした疾病教育です。私どものセンターでは、現在、血友病Aの患者さんの95%が家庭輸注を導入していますし、血友病Bに関しても、重症の患者さんの100%に家庭輸注を導入しています。



(図 5)

最近では、他の病院から頼まれて、たとえば、今年は石垣島の患者さんが家庭輸注を希望されて、その先生の紹介で私共のセンターに、受診されてナースコーディネーターが家庭輸注の教育、疾病教育と技術の教育をいたしました。それから、先ほども言った診療部門のスタッフと患者さんとの橋渡しだとか総合診療外来の業務はもちろんのことカウンセリングのサポートだとか臨床研究への協力、患者会への協力もしていますし、ご家族の方の要請があれば、幼稚園や学校に行き、そこで講義などもしています。九友協といって、九州各県の友の会の連合体としての協議会があり、今年も九友協のサマーキャンプが阿蘇で120名というかなりの数が参加して、盛大に開かれましたが、それに対する支援も私どもの方で、ナースコーディネーターが中心になりました。



(図 6)

図5は私共の血友病センターにおいてナースコーディネーターに寄せられた相談件数の年次推移です。私など、医師やその他のスタッフのところに直接来た相談はこの中に入っていません。すべてナースコーディネーターへの相談ですが、件数が年々増えてきています。相談の内容を、10年前、1994年と2003年の間で比べてみました(図6)。件数は100件弱増えていますが、内容については止血管理に関する相談が30%強でほとんど変わっていません。

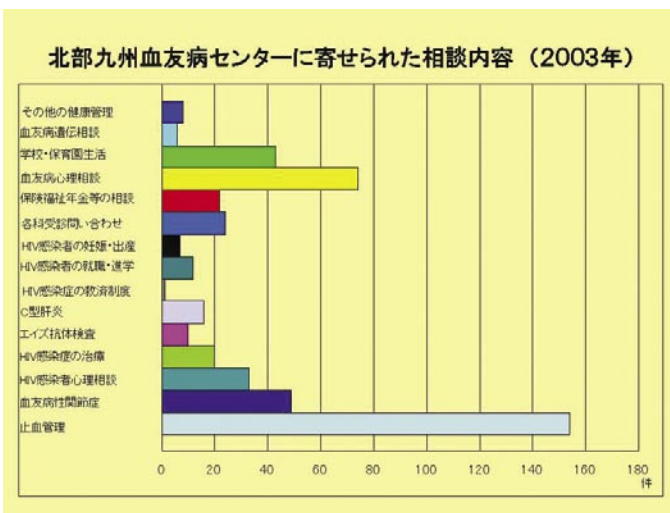
減ったのは、血友病性関節症に関する相談です。これは良い製剤ができたことと、定期補充療法の導入によって関節症の進行が以前に比べるとかなり止まっているためだと思います。それから、HIVの問題も以前よりは少し減ってきています。それに対してその他の相談が、以前は8%だったのが30%に増えたということで、患者さんの相談内容が多様化してきていることがいえると思います。

図7は2003年にナースコーディネーターが受けた相談内容とその件数をまとめたものです。

止血管理は31%ということで10年前と変わらないのですが、関節症の相談が減って HIVに関する心理相談とか肝炎の問題、幼稚園や学校での生活の相談、心理相談、福祉年金など相談内容が多様化してきていることがわかりいただけると思います。逆に言いますとナースコーディネーターは、患者さんから信頼されるといういろいろな問題を相談されるようになる、ということで、信頼される看護師を育てることがすぐに実現できることなのかなと思い、昨年、血友病看護研究会を立ち上げました。これは小児血液学会のサテライトシンポジウムとして開催しているのですが、今年の2回目が宇都宮、そして3回目は吉岡先生が会長をされる、小児血液学会のサテライトシンポジウムとして2006年に大阪で開催されます。

先ほどの吉岡先生の話にもありましたように、シドニーで8月に国際血栓止血学会がございまして、私も行ってきました。そこでカナダの看護師さんが、電話相談の役割ということで発表されておられました。彼女はカナダの血友病センターで149名の血友病Aの患者さんと49名の血友病Bの患者さんをケアしておられるということでしたが、昨年の3月から8月までの6カ月間の電話相談について詳細にメモを取ったところ1,194回の電話相談があつて、そのうち690回は患者さん並びにご家族からの家庭治療だとか出血に関する相談だったそうです。1,194回のうち、70%は5分以内で済んで、5%は15分以上かかり、合計の通話時間は208時間17分ということでした。これはこの看護師さんの全勤務時間の18%、2割弱が電話での対応に時間が割かれたことになりませんが、電話での適切な対応によって、救急外来への受診や重篤な出血が減ったということで、電話相談の役割を強調しておられました(表5)。

学会はシドニーのダーリングハーバーという、湾に面した国際会議場で開かれたのですが、会議場から3～4分のところに、水族館がありまして私もお昼休みに行ってきました。ちょっと珍しいところではカモノハシがいて、私は初めて見ました。それから、海の中道的水族館では天井も魚が泳いでいるコーナーがあり



(図7)

血友病センターにおける電話相談の役割(カナダ)

- ・149名の血友病A患者と49名の血友病B患者をケア
- ・成人と小児の両方
- ・2004年3月から8月までの調査
- ・1194回の電話相談あり
- ・690回は患者と家族からの家庭治療と急性出血に関する相談
- ・70%は5分以内、5%は15分以上
- ・合計通話時間は208時間17分
- ・全勤務時間の18%が電話での対応
- ・同一期間内の救急外来への受診は52回
- ・電話相談は早期の治療介入により重篤な出血を回避し、救急外来への受診を減らすのに役立つ

(表5)



(写真2)

ますが、この水族館は天井と両サイドだけでなく床も透明になっていて、その下を魚が泳いでいました。つまり、水槽の中に道ができていて、全部魚に囲まれているという、そんな素敵な水族館でした(写真2)。

写真3は、ハーバーブリッジといって湾の出口に近いところにかかっている橋で、ここに豆粒みたいなのが写っていますが、これ人が歩いているんです。ブリッジライミングという名前が付いていて、橋のたもとから歩き始めて、この一番上まで行って、また向こう側から降りてくるという、こういうブリッジライミングというのがありました。



(写真 3)

参加を希望すると、まず呼気試験が行われて、アルコールを飲んでいるとそこで、はねられるそうです。それから安全装具のつけ方だとか、たっぷり1時間、事前にトレーニングを受けて、登っている時間が2時間だそうです。都合3時間というツアーですが、登るときには、ザイルを付けたりして、危機管理は十分にできているという話でした。

それでは血友病治療の危機管理体制はどうなっているのかということになるわけですが、先ほど吉岡先生の話にもありましたが、コージェネイトの欠品問題があつて、これまでは、安全な血液製剤を提供するという点に関しては、関心があつたわけですが、安定供給という点に関しては、十分な危機意識がありませんでした。そのこともあつて、安全な製剤を安定的に供給するという法律が昨年施行されました。国の体制として、血液事業部会があり、ここで国の血液事業をいろいろと議論するのですが、20人くらいのメンバーがいて、ネットワークが悪くすぐに動けない。そこで、その法律の施行を受けて、血液事業部会の下に運営委員会をつくって、何かあつたときに運営委員会が直ぐ対応するようになりました。この運営委員会の特徴は、今言ったように、何かあつたらすぐに対応できるということと、この中に患者さんの代表が2人入っているので、ユーザーの立場の意見が十分反映されることです。

もう1つ血液製剤調査機構があります。血液事業部会の委員の中に、血友病の専門家は私1人しかいないということで、血友病の専門機関としては、財団法人血液製剤調査機構の中の血液凝固製剤委員会が重要な役割を担っています。ここに北海道から九州までそれぞれの地区を代表する血友病の専門家が参加してより詳しくきちんとした対応を議論しています。また学会レベルで言いますと、日本血栓止血学会の中に血友病標準化検討部会というのがございます。担当理事が吉岡先生で、現在の部会長が嶋先生ですが、この検討部会が今、危機管理体制ということで、全国の血友病診療医をリストアップして、何か危機対応をしなければいけないことがあつた時、速やかに連絡が付く体制を構築しつつあります(表6)。

なお、これは危機管理体制ということではありませんが、この検討部会が音頭をとる形で、患者さんと医療者が血友病診療について懇談する会を立ち上げてまして、既に2回この懇談会が開かれています。さらに小児に関して言いますと、日本小児血液学会の中に血友病委員会があり、委員長は吉岡先生です。危機管理体制の中のもう一

危機管理体制の構築	
厚生労働省	
血液事業部会	
運営委員会	
血液製剤調査機構	
血液凝固因子製剤委員会	
日本血栓止血学会	
血友病標準化検討部会	
患者様と医療者との血友病診療連携についての懇談会	
日本小児血液学会	
血友病委員会	
日本赤十字社・製薬企業	

(表 6)

つ核になるのは、製剤をつくっている、あるいは供給しているメーカーですが、特に日本赤十字社につきましては、血液事業部の体制を昨年大幅に刷新して、危機管理体制を含めて安全な血液製剤を安定して供給するための体制をさらに充実していただいたところです。詳しいことは今日、たくさん、日本赤十字社の方が来ておられますので、後ほど意見交換会のときに伺っていただければと思います。

これから製剤のお話を少しさせていただきます(表7)。現在市販されている製剤ですが、わが国で市販されている製剤は、血友病のAの治療に使用される第Ⅷ因子製剤としてはクロスエイトM、コンファクトF、コンコエイトHT、コージネイトFS、リコネイトで、上3

つが血漿由来製剤、あと2つが遺伝子組換え製剤ということになります。血友病Bの治療製剤としてはクリスマシンM、ノバクトM、PPSB-HT「ニチャク」、それからプロプレックスSTがありますがプロプレックスSTは、もう製造中止になっており、現在は在庫のみということで、来年の3月ぐらいにはなくなります。それからインヒビターの治療製剤としてファイバ、ノボセブンそしてプロプレックスSTがありますが、今言ったようにプロプレックスSTは間もなく、なくなるという状況です。

リコネイトは、遺伝子組換えといっていますが、最終段階で第Ⅷ因子を安定化させるために、ヒトの血液由来のアルブミンが大量に加えられています。コージネイトFSはそのアルブミンをショ糖に入れ替えました。ただ、コージネイトFSはハムスターの細胞にヒトの第Ⅷ因子を作る遺伝子を組み込んでつくりますが、ハムスターの細胞を生かしおく培養液の中にヒトの血液由来の成分がわずかですが入っているということで、そういう意味で現在市販されている遺伝子組換え製剤は、第Ⅷ因子は遺伝子組換えかもしれないけれど、製剤全体としてみれば、ヒト由来の血液成分が入っているということです。

そこで、それを全部除いた遺伝子組換え製剤、アドベイトといいますけれども、これがすでに治験が終了して現在は申請中です(表8)。それから、血友病Bに使用される第Ⅸ因子の遺伝子組換え製剤ですが、これは実際にできていて欧米では広く使われています。日本でも治験は一応終了したんですが申請段階でつまづいてしまっていて、この治験をしたメーカーが申請を断念してしまいましたので、わが国でいつから使えるようになるのか、トンネルの向こうが見えない状況になっています。それからインヒビターの製剤として、活性型の第Ⅶ因子と第Ⅹ因子を組み合わせ、現在あるノボセブンよりももう少し半減期が長く、作用を強くした製剤ができないかと、こういう製剤の治験を化血研が今、計画しています。

次は安全性の面についてですが、現在のウイルス不活化処理によって、HIVだとかC型肝炎ウイルスだとかほとんどのウイルスは不活化されて安全になるんですが、A型肝炎ウイルスのように被膜を持っていない一部のウイルスは、不活性化させることが難しい。ヒトパ

現在わが国で市販されている製剤	
血友病A治療製剤	
クロスエイトM	血漿由来
コンファクトF	血漿由来、フォンビルブランド因子含有
コンコエイトHT	血漿由来、フォンビルブランド因子含有
コージネイトFS	遺伝子組換え型
リコネイト	遺伝子組換え型
血友病B治療製剤	
クリスマシンM	血漿由来
ノバクトM	血漿由来
PPSB-HT「ニチャク」	血漿由来、第Ⅸ因子複合体
＊プロプレックスST	血漿由来、第Ⅸ因子複合体
インヒビター治療製剤	
＊プロプレックスST	血漿由来、第Ⅸ因子複合体
ファイバ	血漿由来、活性型第Ⅸ因子複合体
ノボセブン	遺伝子組換え型

* 製造中止につき在庫のみ

(表7)

申請(準備)中の製剤
治験が終了し、現在申請中の製剤
ヒト血液由来の成分を全く含まない遺伝子組換え第Ⅷ因子製剤
治験が終了したが、申請を中止した製剤
遺伝子組換え第Ⅸ因子製剤
治験を準備中の製剤
活性型第Ⅶ因子と第Ⅹ因子の複合体製剤

(表8)

ルボウイルスB19もそのひとつで、現在の方法では、残念ながら不活化が完全にできないのです。しかもかなり小さなウイルスなので、従来使われてきた、ウイルス除去膜でなかなか除くことができません。

このヒトパルボウイルスというは、主として小児がかかる病気で、りんご病ですね、ほっぺたが赤くなり、りんごみたいになるからりんご病といわれるんですが、その他に関節炎を起こすことが知られています。これは私にとってちょっと衝撃的なレポートだったんですが、リコンビナント製剤を使っている血友病の患者さんと、血友病以外で製剤を使っていないお子さん、2歳から7歳までですけれども、二つのグループを比べたところヒトパルボウイルスB19の感染率に差がなかった

けれども、血漿由来の製剤を使った患者さんでは、ヒトパルボウイルスB19の感染率ははるかに高かった、また感染している人では関節の可動域が狭かったということでした(表9)。その差は8度くらいで、小さいんですが、ヒトパルボウイルスB19の感染を繰り返すことで、血友病性関節症の進行が少し加速されるというのは、私には衝撃的なレポートでした。

逆にいいますと、ヒトパルボウイルスB19はそういう意味でも除去したいウイルスです。あらかじめ原料血漿を検査してヒトパルボウイルスB19が入っていない血漿を原料にしてつくれば、ヒトパルボウイルスB19の入っていない安全な製剤ができます。ということで日本赤十字社の方でいろいろと研究をしてクロスエイトMは今、ヒトパルボウイルスB19についても安全な製剤になっています。

それから安全性とは別に、製剤の利便性を考えて2つの研究が以前から進められてきました。1つは経口製剤です。経口製剤ができると本当に楽になると思うんですが、第Ⅷ因子にしても第Ⅸ因子にしても非常に分子サイズが大きいたんぱく質ですから、胃だとか腸をそのまま通ってくれないので、経口製剤の開発は非常に難しいと思います。

もう1つは、半減期が長い、長時間作用型の製剤ができないかという研究です。インターフェロンを使って、C型肝炎の治療をされた患者さんは良くご存知だと思いますが、昔は週3回注射しなければいけなかった。ところが今はポリエチレングリコールをくっつけて、ペグ化といいますけれど、それをつけると週1回で済むようになるので、その技術を血友病の製剤に応用したらどうかということで、ジリップファーマ社という会社の研究所が第Ⅷ因子にポリエチレングリコールをくっつける技術を研究しまして、長時間作用型の製剤の開発に成功しました(表10)。

図8はポリエチレングリコールをくっつけた第Ⅷ因子製剤と、従来の第Ⅷ因子製剤の血中の滞留時間を比べた成績です。一見、両者にあまり差がないようですが、この図は縦軸が対数になっていますから、ペグ化製剤では第Ⅷ因子活性が50%くらいのところが、従来の製剤では20%弱ということで、これだけ差がついているということです。それだけ長く血中に残っていることを示しています。

ヒトパルボウイルスB19と血友病性関節症の関連

米国の2歳から7歳までの血友病患儿798名について調査したところ、リコンビナント製剤のみを投与されていた患児のグループでは、輸血あるいは血液製剤を全く投与されていない患児のグループと比べてヒトパルボウイルスB19への感染率に差がなかった。一方、血漿由来の製剤では、ヒトパルボウイルスB19への感染率ははるかに高く、加熱処理されていても血漿由来の製剤ではヒトパルボウイルスB19への感染が起こることが示唆された。また、年齢、人種、出血頻度、インヒビターの有無、血友病の重症度、肥満度などを調整しても、ヒトパルボウイルスB19抗体陽性を示した患者は陰性を示した患者と比べて関節の可動域が狭かった。この研究の結果は、ヒトパルボウイルスB19への感染(多くが血液製剤の輸注による)が低年齢血友病患者の血友病性関節症を促進する可能性があることを示唆している。

(表9)

バイエル社、長時間作用型コージネイト®の共同開発に調印 リボソーム応用技術により、血友病A治療薬の週1回投与が可能に

2004年11月22日 米国ノースカロライナ州リサーチトライアングルパークバイエルヘルスケア社/バイオロジカルプロダクト事業部は、本日、長時間作用型コージネイト®の開発および販売に関し、ジリップファーマ社と独占的グローバル技術提携を結んだと発表しました。

ジリップファーマ社のリボソーム応用技術は生体成分を含まないポリエチレングリコール(PEG)化されたリボソームを使用します。このリボソームは長い半減期を有し、これまで承認されたいくつかの製剤にも応用されています。これまでのリボソームでは、生体免疫応答システムがこれを外敵とみなすことが時折ありましたが、新しいタイプでは、ポリエチレングリコール(PEG)が表面を覆っているため免疫応答システムの探知から逃れられるという画期的な進歩が見られます。ジリップファーマ社による試験的な臨床研究から、このリボソームにコージネイト®分子を結合させた製剤は、特に出血予防管理において、少ない投与回数で出血の間隔を延ばすことが示されました。

(表10)

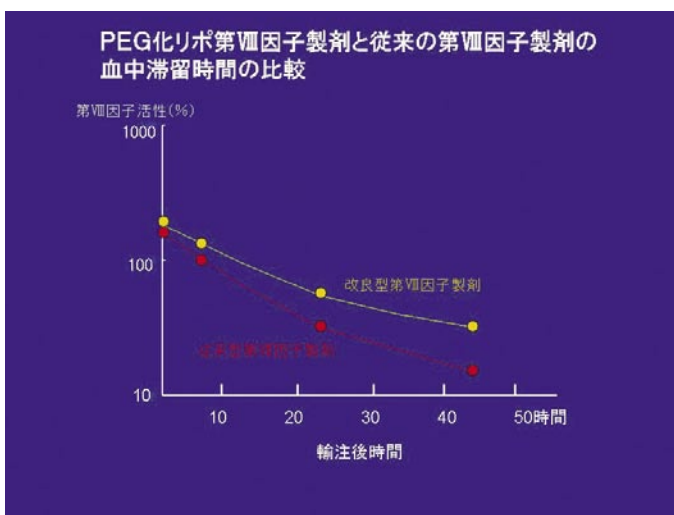
さらに、血友病のマウスを使って尻尾を切る実験をしています(図9)。尻尾を切ると血友病のマウスですからそのままですと出血で死んでしまいます。それぞれ10匹ずつですね、こちらは改良型の第Ⅷ因子製剤で、こちらは従来の第Ⅷ因子製剤を注射した場合です。両者の生存率を比べていただきますと、横軸が輸注してからの時間です。120時間後のところで見ると、尻尾を切っても、この改良型の製剤では10匹が10匹とも生き残りました。ところが、従来型の製剤ではⅧ因子が減ってきているせいで、10匹の内7匹は、出血で死んでしまったということで、実際に動物実験で臨床的な効果が裏付けられたという成績が今回の国際血栓止血学会で報告されていました。

さて次は、補充療法のやり方ということで、現在ある製剤について、あるいは将来出てくる製剤を含めてということでもいいと思いますが、どのように使って関節症の予防だとか、重篤な出血の予防につなげていくかということについてお話をしたいと思います。

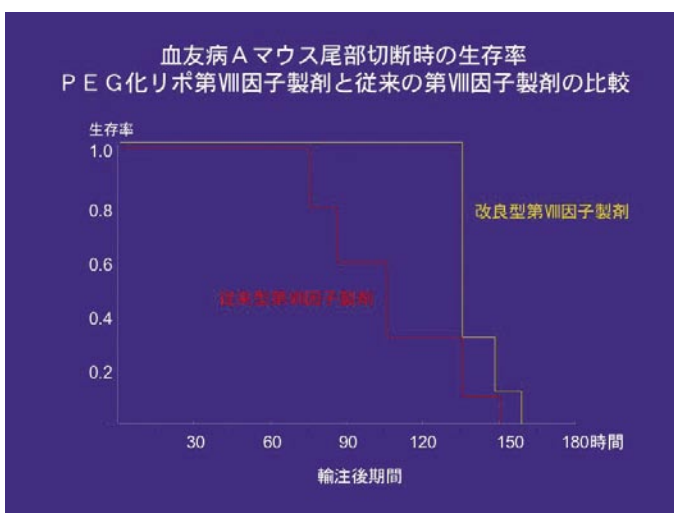
補充療法の種類は大きくこの3つに分かれます(表11)。定期補充療法、これは製剤を定期的に注射して出血を予防し、その結果、特に関節症の予防につなげるというやり方です。次にイベント時補充療法、これは出血する危険性が高い運動会だとか遠足だとかそういうときに、登校する前だとか出勤する前に輸注する方法です。そして、3番目が出血時の補充方法ということで、わが国の場合は、あとの2つは、かなり以前から行われていますが、定期補充療法についてはまだ十分に普及していません。

定期補充療法はさらにプライマリーとセカンダリーに分かれます。プライマリーの定期補充療法というのは少なくとも1~2回関節内出血がみられたら定期輸注を始める方法です。ですから、これは2歳くらいまでに始めることになります。そしてセカンダリー補充療法というのは、同じ関節に繰り返し出血がみられたら、定期輸注を始める。こういった少し遅らせて始める方法と2つあります。

今回の学会で議論になったのは、定期補充療法の課題として、すべての重症の血友病患者さんに導入すべきなのか、ということです。



(図 8)



(図 9)

補充療法の種類	
定期的補充療法	
一次定期的補充療法 (primary prophylaxis)	少なくとも1~2回の関節内出血がみられたら定期的輸注を始める方法
二次定期的補充療法 (secondary prophylaxis)	同じ関節に繰り返し出血がみられたら定期的輸注を始める方法
一時的(イベント時)補充療法	
出血する危険性が高い活動(運動会など)をする場合に、登校前や出勤前に輸注をする方法	
出血時の補充療法	
出血した時に、止血を促すために輸注する方法	

(表 11)

始めるとしたらいつから始めたらいいのか、いつまで続けるのか、投与量はどれくらいが良いのか、投与回数は、たとえば血友病Aの患者さんだったら週3回から始めるべきなのか、週1回からでもいいのか、使用する凝固因子製剤はどのような製剤がいいのか、ポートの留置を積極的に行うべきか、早く始めることによってインヒビターの発現率が増えるのではないかと、経済的な影響はどうか、有効性をどのように評価していくかなど、いろいろな問題がございます(表12)。日本では先ほど申し上げました、小児血液学会の中の血友病委員会が、早期から定期補充療法を始めたときに、血友病関節症の予防にどれくらい役に立つかという、共同研究を始めました。このテーマの研究はこれまでもありますが、今までの研究はすでにあるデータを、後からさかのぼって調べる方法です。しかし、きちんと評価するためには、ある基準を決めてからずっと先を追っかけていく、前方向的研究というのが必要なので、その方法で調べる共同研究が始まっています。

定期補充療法の課題

全ての重症患者に導入すべきか？
いつから始めるか？
いつまで続けるか？
投与量は？
投与回数は？
使用する凝固因子製剤は？
ポートの留置を積極的に行うべきか？
インヒビターの発現率が増えないか
経済的影響は？
有効性の評価方法は？

(表 12)

表13は、いつ始めるかを考えるときの一つの指標になると思います、私共のセンターの総合診察外来に小さいときから受診されている15歳以下の小児の患者さんの中で、重症型でインヒビターのない患者さん35名に限定してデパルマ法により関節症の評価をしてみたところ、1歳から8歳までの18名のうちで血友病性関節症をもっていたのはお1人だけなんですね。左側の足の関節に1人だけです。評価したのは、肘と膝と足の3関節ですけれども、両側ですから6×18で108関節あるんですけども、その内で1関節のみです。ところが9歳から15歳の17名についてみますとですね、少なくともひとつ以上の関節に異常を認めた患者さんが17名中15名、88%でした。

15歳以下の血友病患者における関節症有所見者数

	1～8歳 (18名)	9～15歳 (17名)
肘関節	右側 0(0%)	3(18%)
	左側 0(0%)	1(6%)
膝関節	右側 0(0%)	0(0%)
	左側 0(0%)	0(0%)
足関節	右側 0(0%)	8(47%)
	左側 1(6%)	9(53%)
上記のいずれか	1(6%)	15(88%)
延べ関節数	1関節	21関節

注1: 重症型でインヒビター陰性の患者に限定

注2: 関節症の程度は全てDe Palmaの分類でⅢ度であった

(表 13)

1人で2関節に血友病関節症を持っている患者さんもおられたので、合わせると21関節ということで、人数は18対17でほとんど変わらないんですけども、障害をもつ関節数は1対21ということで非常に大きな差があった。こういったこともいつから、定期補充療法を始めるかを決めてゆく上で、考慮すべきファクターなのかなと思っています。

定期補充療法は血友病Aの患者さんでは週3回というのが一般的ですが、カナダでは、だんだん回数を増やしていく、エスカレート方式が検討されています(表14)。この方式では、最初週1回から始めて出血を繰り返す場合には、2回

に増やす。ただ輸注量は、体重 1kg あたり 30 単位から 20 単位に減らすんですが、2 回に増やしても出血を繰り返す場合には週に 3 回に増やすという方法で、5 年以上、今まで観察してきた患者さんは 23 人おられるんですが、その内ですね、週 1 回投与のままでいけている患者さんが 5 人、2 回まで増やして、それでいけている患者さんは 10 人、合わせて 15 人で、5 年間の観察期間に 3 回まで増やさざるを得なかった患者さんは 23 人中 8 人だったということでした。

この方法で定期補充を行ってきた患者さんについて、ペターソンという別の方法で血友病性関節症を評価したところ、全く障害なしの患者さんが 92% であったということで、こういうのも一つのやり方なのかなと思っています。

一方、成人になっても、まだ定期補充を始めていない患者さんって結構おられるんですが、成人になってから、定期補充療法を始めた場合にはどうなるのかということで、20 歳前後に始めた患者さんのその後の経過をみますと、年間の出血回数を減らすことはできた、関節症の進行を遅らせることもできたけれども、進行を止めることはできなかったという報告がありました(表 15)。

定期補充を始めるとインヒビターの発生が増えるんじゃないかということに関して、ちょっと興味ある報告なんですが、出血時投与の方が、定期補充よりもインヒビターの発生率が高い。ですから、早くから輸注が必要な患者さんには出血時投与よりも定期補充の方がいいんじゃないかという報告もありました(図 10)。

カナダの定期補充療法の研究結果

対照: インヒビターのない重症血友病 A (1~2.5 歳) 41 名
定期補充療法の進め方: 週 1 回、50 単位/kg からスタートして、関節に出血を繰り返す場合(例 3 か月間に同一関節に 3 回以上出血)、週 2 回 30 単位/kg に変更、それでも出血を繰り返す場合は週 3 回 25 単位/kg に変更する。

結果:

- ① 5 年以上経過した 23 人のうち 5 人は週 1 回投与のまま、10 人は週 2 回投与、8 人だけが週 3 回投与へ移行した。
- ② インヒビターが出現したのは 41 名中 3 名。
- ③ Petterson の関節スコアは 0 点(障害なし)が 91.6%、1 点が 6.9%、2 点と 3 点がそれぞれ 0.7% であった。

(表 14)

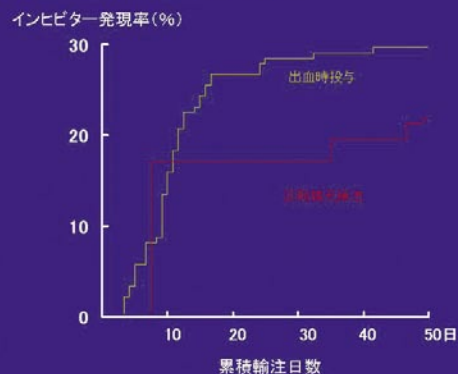
成人になって定期補充療法を始めた場合の効果

	定期補充療法継続期間	
	8 年未満	8 年以上
患者数	25 名	36 名
定期補充開始年齢	30(19~43)歳	23(20~28)歳
定期補充継続期間	1.3(0.6~3.9)年	18(12~24)年
投与量(単位/kg/週)	32(23~38)単位	29(22~32)単位
定期補充開始前		
年間関節出血回数	5.0(2.5~16.1)回	9.1(5.7~19.6)回
関節スコアの変化(点/年)*	0.8(0.6~1.5)点	1.6(0.9~1.9)点
定期補充開始後		
年間関節出血回数	4.8(1.9~9.4)回	3.6(1.7~11.7)回
関節スコアの変化(点/年)*	1.0(0.6~1.5)点	1.1(0.3~1.5)点

* pettersson のスコア

(表 15)

定期補充療法(週 1 回)例と出血時投与例におけるインヒビター発現率の比較



(図 10)

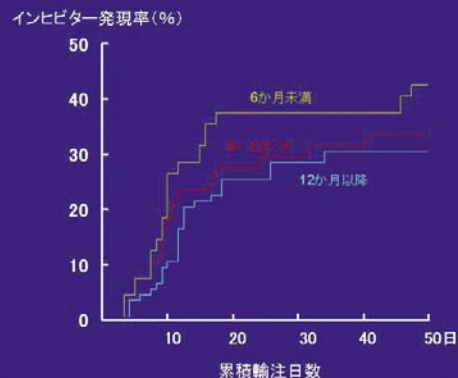
開始時の年齢の影響ですけれども、6カ月未満に始めると、それ以降に定期補充療法を始めたときと比べてインヒビターが、しやすいという成績です(図11)。他の報告をみても、6カ月未満に始めるとインヒビターがしやすいので、定期補充を6カ月未満に始めるのは要注意という報告が多いようです。

先ほどご質問の中で、ITIがどういうグループに効くかと、これはすごく難しい問題だと思いますが、それでは、どういう血友病の患者さん、どういう治療をしたときに、あるいはどういう環境のときにインヒビターがしやすいかを、予測できるかということですが、血友病Aでは血友病Bに関して明らかにインヒビターがしやすい。大きな遺伝子変異を持っているとインヒビターがしやすい。それから、白血球の抗原のひとつですけれども、免疫系のMCHのタイプによって、インヒビターがしやすい。人種でいうと、黒人あるいはヒスパニックの方が白人に比べて出来やすい。日本では使われませんでした、ある特定の加熱処理、ウイルス不活化処理した製剤ではしやすい、以上が確定している要因です(表16)。その他、炎症を起こしているときの製剤の投与、ワクチンの接種、製剤の大量投与、それから、先ほども言いましたように出血時の投与の方が定期投与よりしやすいのではないかと、等々言われていますが、まだ確定したわけではありません。

また6カ月未満に始めると、しやすいのではないかと、遺伝子組換え製剤の方が血漿由来製剤よりしやすいとか、中には母乳保育でしやすい、羊水穿刺、胎盤穿刺、帝王切開をすると、しやすい等々いろいろなことが言われていますが、これらはあくまで不確定的で一部の専門家が、提唱している危険因子です。

次に遺伝子治療の現状と展望についてお話をしたいと思います(表17)。ほぼ完全に隔離された状態で、一生過ごすことを余儀なくされた重症免疫不全の患者さんが、遺伝子治療によりごく当たり前の生活を手に入れることができるようになったと思えたその矢先にフランスで、遺伝子治療を受けた同じ病気の10人の患者さんが白血病を発症したんですね。白血病になる確率が非常に高かったのでこの時点で、遺伝性の欠乏症に

初回の輸注年齢別にみたインヒビター発現率



(図 11)

インヒビターの発現を高める要因

確定している要因
血友病のタイプ
血友病A>血友病B
遺伝子変異のタイプ
複数のドメインの欠失>大欠失>イントロン22の逆位>ミゼンヌス変異
HLAのタイプ (MCHフェノタイプ)
人種
黒人、ヒスパニック>白人
ある特定の製剤の使用
不確定な要因
炎症を起こしている時の製剤投与
ワクチン
強力な製剤投与(大量投与)
製剤の投与方法
出血時投与>定期投与
製剤投与開始時の年齢
6主月未満>それ以降
製剤の種類
遺伝子組換え>血漿由来
母乳哺育、羊水穿刺、胎盤穿刺、帝王切開

(表 16)

遺伝子治療の現状と展望

ほぼ完全に隔離された状態で一生を過ごすことを余儀なくされてきた重症免疫不全の患者さんが、遺伝子治療によりごく当たり前の生活を手に入れることができるようになったと思えたその矢先に、遺伝子治療を受けた同じ病気の10人の患者さんのうち2人が白血病を発症した。

その原因を研究した結果、欠乏している遺伝子を患者さんの体の中に移入するための運び屋(ベクター)がLMO2という発癌遺伝子に影響を及ぼしたことがわかった。しかし、これだけでは癌にかかることはなく、発癌を促すできごとが3重、4重に重なって白血病を起こしたと推定された。すなわち、遺伝子治療の原因で白血病にかかる確率は、空くじで1等賞にあたる位まれな現象と考えられ、一時的にストップしていた遺伝子治療が再開されたものの、新たに1人が白血病を発症し、再び遺伝子治療はストップした。

(表 17)

対する遺伝子治療はストップをしました。そしてその原因を調査しました。その結果、欠乏している遺伝子を患者さんの体に入れるための運び屋、ベクターと呼んでいますが、遺伝子を丸裸で注射をしても体の中に居着いてくれません。居着いてもらうためにはベクターという運び屋の中に遺伝子を入れて、それを体の中に注射するんですけども、このベクターが、LMO2という発ガン遺伝子に影響を及ぼしたことが分かったんですね。ただ、LMO2に影響を及ぼしただけでガンになるわけではなく、さらにいろいろな発ガンを促すことができ、3重、4重に重なって、白血病にかかる。これは極めてまれな確率で、宝くじで1等賞に当たる以上にまれな現象ということで、一生を、隔離された状態で過ごすことを余儀なくされ状況を変えなくてはいけないということから、遺伝子治療が再開をされたのです。

そうしたら、今年に入ってまた、1人、再開された直後に、白血病が発症して、再び遺伝子治療はストップしてしまいました。アメリカのスペースシャトルの打ち上げのときに、耐熱板がはがれて、その後、打ち上げが大分長いことストップしてもう大丈夫だと思って打ち上げたらまたはがれてしまって、またストップしてしまいました。ちょっとそれに似たような状況だろうと思います。

またシドニーの写真に戻りますが、写真4は有名なオペラハウスでシドニーの観光写真に必ず出てくるあのオペラハウスです。これは、昼間の写真ですけども、学会の終わった夕方に、船に乗って港を遊覧した後、このすぐ近くの港に上がって、学会主催のオペラの観劇会に私も参加させていただきました。



(写真 4)

合併症ということで、凝固因子製剤によってHIVに感染された患者さんの治療ということですが、1987年に、最初の抗HIV薬であるレトロビルが発売され、それから次々と、新しい薬剤が発売され今年になって、また2剤追加になりました(表18)。こういったいろいろな薬を効果的に組み合わせて使うことによって、かつては不治の病といわれていたHIV感染症が最近では、治療可能な慢性感染症、難治であることは確かですけども、治療可能な慢性感染症と位置づけられています。

わが国での抗HIV薬の歴史

1987年	レトロビル(AZT)	
1992年	ヴィデックス(ddI)	
1996年	ハイビット(ddC)	
1997年	2月 エビビル(3TC)***	
	4月 *クリキシンバン(インディナビル)	
	7月 ゼリット(d4T)	
	9月 *インビラーゼ(サキナビル)	
	12月 *ノービア(リナビル)	
1998年	3月 *ピラセプト(ネルフィナビル)	
	12月 **ビラミューン(ネビラピン)	
1999年	9月 **ストックリン(エファビレンツ)***	
	*ブローゼ(アンブレナビル)	* プロテアーゼインヒビター
	ザイアジェン(アバカビル)	** 非核酸逆転写酵素阻害剤
2000年	2月 **レスクリブター(デラビルジン)	*** 1日1回服用(可能)
2000年	12月 *カレトラ(ロビナビル、リナビル)	
2004年	1月 *レイアタツ(アタザナビル)***	
	4月 ビリアード(テノホビル)***	
2005年	1月 *レクシヴァ(ホスアムプレナビル)***	
	4月 エムトリバ(エムトリシタピン)***	

(表 18)

表19は私どものセンターで、ずっとみさせていたでい
ている、血液凝固因子製剤を介した感染者の方の経過で
す。第4ルートというのは、血友病ではなかったけれども、
新生児期に凝固因子製剤を注射されて、それで感染して
しまった方です。

26人の患者さんについて今まで治療に係らせていた
だきましたけれども、これまでにエイズによって亡く
なられたのは4人の方です。心よりご冥福をお祈りす
るとともに、私たちの危機管理がきちっとできなかった
ことをお詫び致します。最近10年間に感染者の方が
お2人亡くなられておりますけれども、いずれも肝疾
患により亡くなれておられます。

最近10年間にエイズで亡くなられた方、また、エイ
ズ関連疾患で入院された方はおりません。C型肝炎で亡
くなられた方も含めて、私共のセンターで亡くなられ
たHIV感染者の方は23%で、全国調査では、40.4%で
すので、服薬が必要な患者さんがきちんと薬を飲める
ような環境をお手伝いすることがとても大事なことで
と、その意味でも包括的なサポート体制が大事だとい
うことを実感しております。

現在、21人の患者さんの内、16人が治療中で5人の
方は、CD4の数値とウイルス量からまだ治療を始める
ところに達していませんので治療は始めていません(表
20)。もちろん、定期的に検査をして、患者さんとは
よくお話をして、まだ基準に達していないということ

で始めてないわけです。治療中の16人の方のうち、12人の患者さんはウイルス量が50コピー未満ということで、
非常に少ない。残りの患者さんの血中ウイルス量は多いのですが、その中で3人は耐性変異は認められないので、
アドヒアランスが良くないのが原因と考えられ、いろいろとサポートはしているんですが、仕事の都合等できちんと
と薬が飲めないという、私たちの力が足りないので、改善をしていかなければいけないと思っています。

もうひとつの問題は、C型肝炎で私どもの施設でも3人の方が、C型肝炎関連の病気で亡くなられました。先ほ
どポリエチレングリコールを付加したインターフェロンの話をしましたが、このインターフェロンとリバビ
リンという飲み薬の併用療法がかなり効果のあることがわかっています。

図12は血友病の患者さんでC型肝炎に感染した、ただ、HIVの方は感染しなかったという患者さんについての成
績を血液凝固異常症全国調査研究班が取りまとめたものですが、インターフェロン単独ですと、有効率が低いので
す。しかも、血友病患者さんの多数を占めるIb型にはこのインターフェロンがとくに効きにくい。

それに対して、インターフェロンとリバビリンを併用するとウイルスが血液中から消失して、肝機能も正常化し

HIV感染者の生命予後の比較

	総数	エイズによる 死亡者数(%)	肝疾患による 死亡者数(%)	死亡率
血友病	26例	4例(15%)	2例(8%)	23%
第4ルート	2例	1例(50%)	0例(0%)	50%
全国調査	1408例		569例	40.4%

(表 19)

HIV感染生存例の現況

- ・治療中16例。未治療5例。
- ・治療中16例のHIV-RNA量は12例が50コピー未満、残りの4例はそれぞれ1200, 1600, 11200, 27800コピー/mL。
- ・1000コピー超の4例中3例はアドヒアランスが不良、残りの1例は当科受診時のCD4数が75/μLと著減していた。
- ・治療中16例のCD4数は、189~940(中央値511)/μL。
- ・未治療中5例のCD4数は、258~755(中央値369)/μL。

(表 20)

た患者さんがかなり増えているということで、今度の国際学会でも、HIVに感染していない血友病の小児の患者さんでこのインターフェロンとリバビリンの併用療法をすると、70%以上の有効率であったという報告がありました。ですからまだこの治療を受けていないC型肝炎ウイルス陽性の患者さんがおられたら、ぜひおすすめめしたいと思います。

しかし残念なことに、重複感染といいますが、HIVとC型肝炎ウイルスの両方に感染している場合には、その有効率が下がってしまいます(図13)。インターフェロンとリバビリンを併用しても、なかなか効かないケースが多いということで、その理由のひとつに抗HIV薬との飲み合わせで副作用が強く出てしまい治療を続けられないという問題があります。そこで今後は、HIVに対する抗ウイルス剤をあらかじめ変えるだとか、そういう工夫をしてそれから、今では保険で認可されているのでリバビリンの量を調節できるようになりましたので、そういった工夫をすともう少し有効率が上がってくると思うので、厚生労働省の研究班で、どういう投与方法が良いか検討を進めているところです。

私の話はこれで終わりますが、この写真はシドニー郊外にあるブルーマウンテンの写真です(写真5)。山に生えている樹はほとんどがコアラが食べているユウカリなんですね。ユウカリが出す成分に日が当たると青くなるそうで、山全体が青みがかっている。そういったところからブルーマウンテンというそうです。



(図 12)



(図 13)

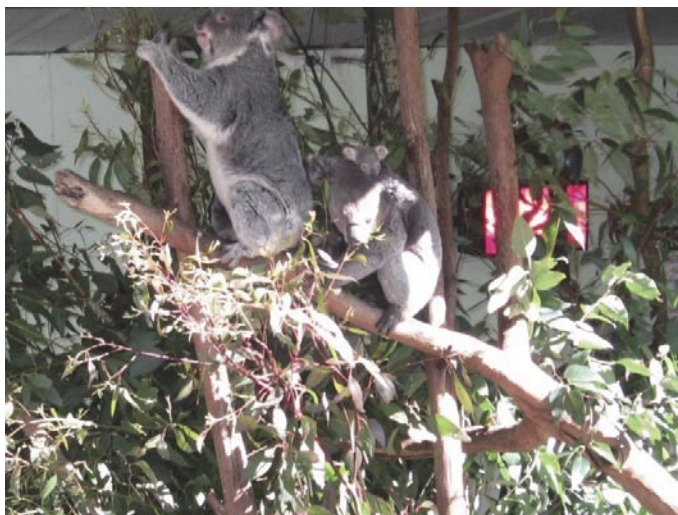


(写真 5)

オーストラリアというとやっぱりコアラということになると思いますが、ブルーマウンテンに行く途中の動物園で撮った写真で、赤ちゃんコアラも映っています(写真 6)。

私共のセンターでは、ここ2カ月の間に1歳未満の患者さんを3人ご紹介いただきました。そうした小さな患者さんが、すくすくと育っていくように、もちろん成人の患者さんのサポートを含めてですが、私たちはこれからもさらに頑張っていかなければいけないと思っております。

どうも本日はご清聴ありがとうございました。



(写真 6)

