

出血傾向をきたす遺伝性疾患

- 血友病 -

第18回

血液学を学ぼう！

2015.7.27

血友病 (hemophilia) とは

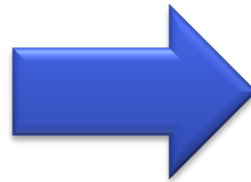
- 遺伝性疾患（**伴性劣性遺伝**） → ほとんどの患者は男性
- 生後間もなくから、外傷後の止血困難、皮下・**筋肉内**・**関節出血**などを繰り返す 【**深部出血**】
- 原因は**凝固因子**の欠乏である
- 血友病には**2種類**ある
- **稀な疾患**ではあるが、印象が強いために昔から興味を持たれ多くの記載がある

第75回日本血液学会学術集会の齋藤 英彦の「**血友病物語**」を用いて

（独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター 名誉院長）

血友病

- 遺伝性疾患
(伴性劣性遺伝)
- 深部出血
- 凝固因子
- 血友病



今日の内容

- ◆ 遺伝形式
- ◆ 止血機構
- ◆ 出血症状
- ◆ 凝固のカスケード
- ◆ 凝固検査
- ◆ 凝固因子
- ◆ 血友病の治療

まずは**遺伝形式**についてですが、

正常の染色体

- 正常では1つの核内に、
22対の常染色体(44本)と
性染色体(XとY染色体)の
合計46本の染色体をもっている。

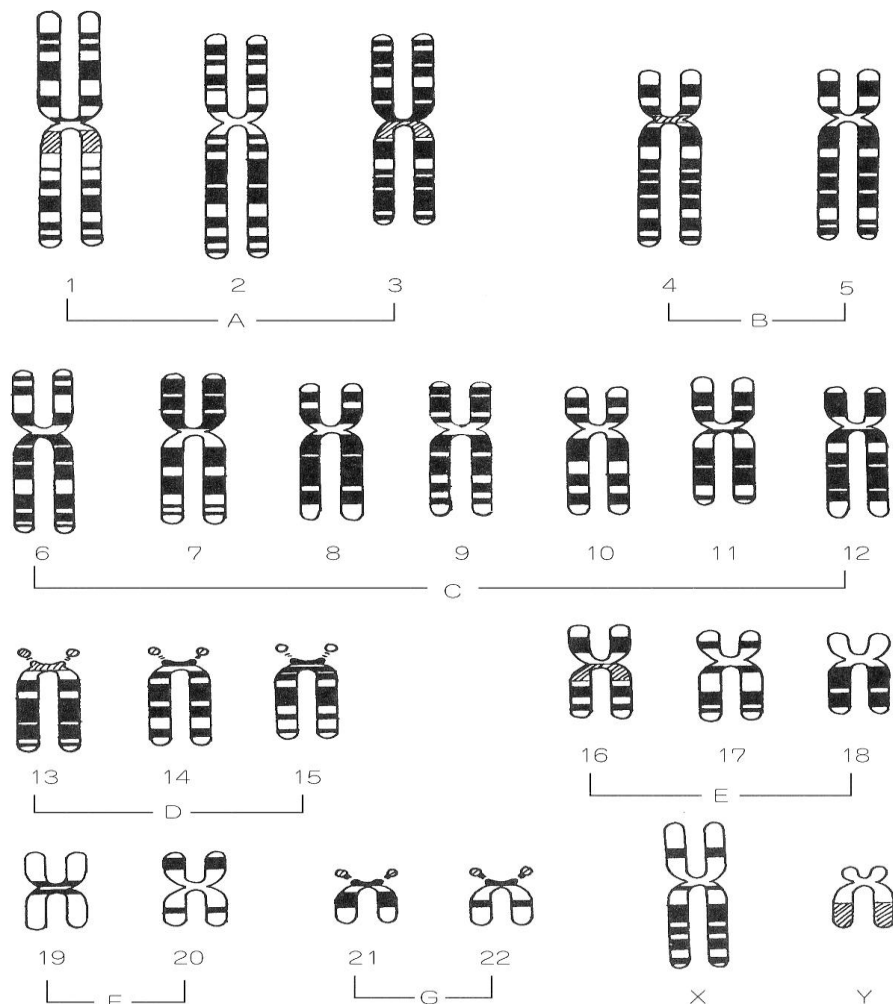


図 11-5 ヒト染色体分染パターンの様式図

男性

X染色体

Y染色体

女性

X染色体

X染色体

遺伝形式

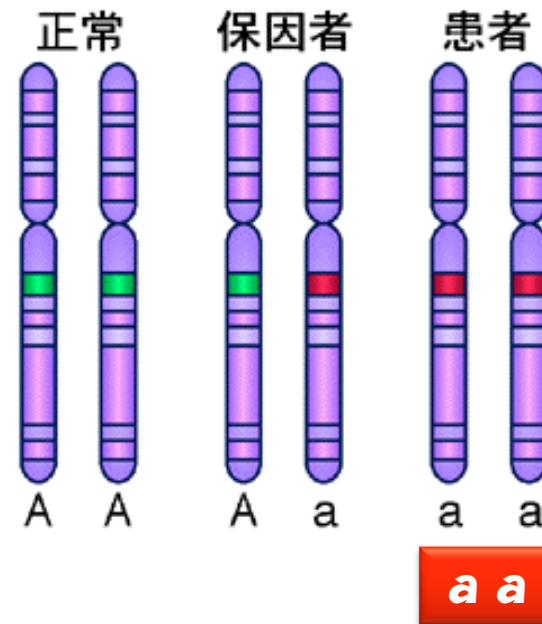
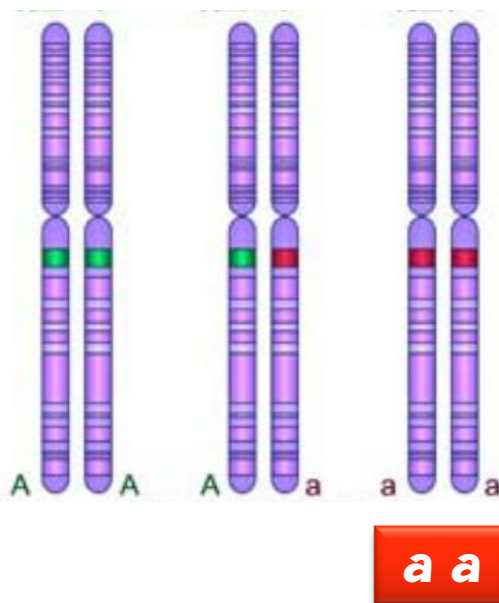
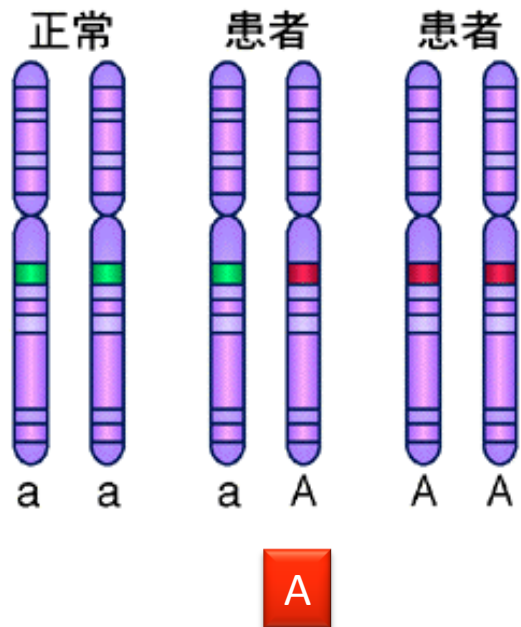
常染色体優性遺伝

常染色体劣性遺伝

X連鎖性遺伝 = 伴性劣性遺伝

正常	保因者 ヘテロ	患者 ホモ
発症 しない	発症 しない	発症 する

男性	XY
女性	XX

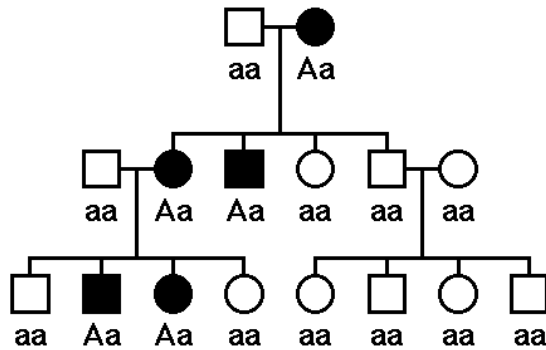


遺伝形式

常染色体優性遺伝

常染色体劣性遺伝

X連鎖性遺伝
=伴性劣性遺伝



A a でも発症する

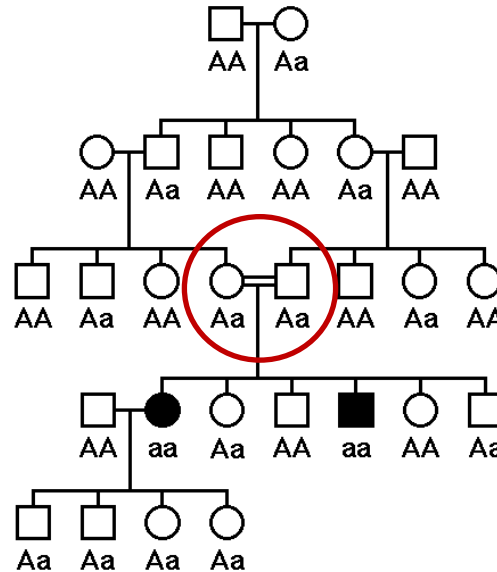
1. 疾病遺伝子 A と正常遺伝子 a との組み合わせ A a でも発症する。
2. 患者は親・子・孫など世代から世代へと連続して存在する。
3. 患者の性比は 1 : 1 である (性別に無関係)。
4. 患者と非患者の比は一般的には 1 : 1 である。

遺伝形式

常染色体優性遺伝

常染色体劣性遺伝

X連鎖性遺伝
=伴性劣性遺伝



疾病遺伝子 a



aがふたつ揃う
a aのみが発症する

1. 疾病遺伝子 a と疾病遺伝子 a との組み合わせ **a a** が発症する。
2. 患者の性比は 1 : 1 である (性別に無関係)。
3. 疾病遺伝子 a と正常遺伝子 A との組み合わせ **A a** は患者ではないが、**保因者** と呼ばれる。
4. 患者は兄弟・姉妹の中で発生することがあり、一般的に親・子孫・血縁者に患者はいない。
5. **患者の親は共に A a の組み合わせの遺伝子を持つ保因者** である。
6. 両親は血族結婚のことが多い。

(血族結婚は家系図では通常の婚姻の「-」記号ではなく「=」記号で表わす)

遺伝形式

常染色体優性遺伝

常染色体劣性遺伝

X連鎖性遺伝
=伴性劣性遺伝

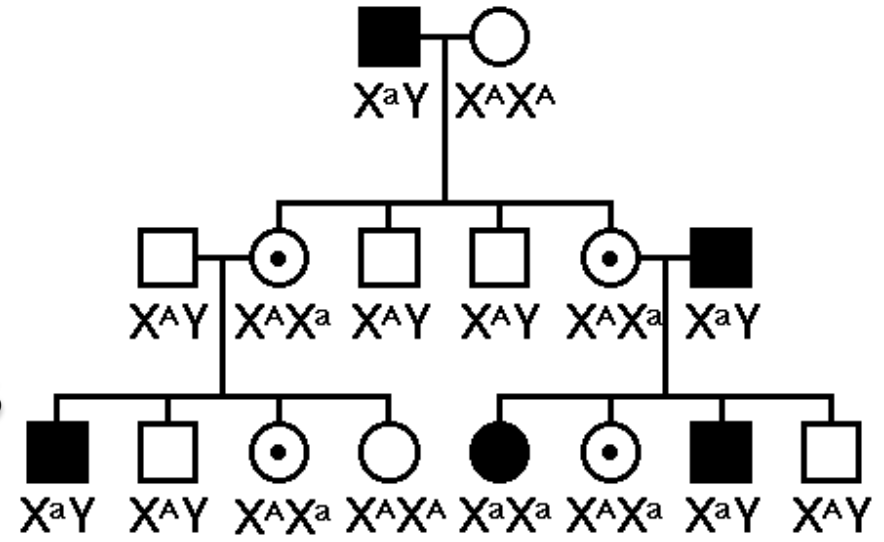
疾病遺伝子は**X染色体上**にある



男性：**X a Y**で発病する

女性：**X a X a**で発病する

女性：**X A X a**で発病しない



1. 疾病遺伝子は**X染色体上**にある。
2. 疾病遺伝子 X a を 1 本だけ持つ**男性 X a Y**が発病する。
3. 疾病遺伝子 X a と疾病遺伝子 X a との組み合わせを持つ**女性 X a X a**は発病する。
4. 疾病遺伝子 X a と正常遺伝子 X A との組み合わせを持つ女性 **X A X a** は原則的に無症状であり、**保因者**である。

遺伝形式

常染色体優性遺伝

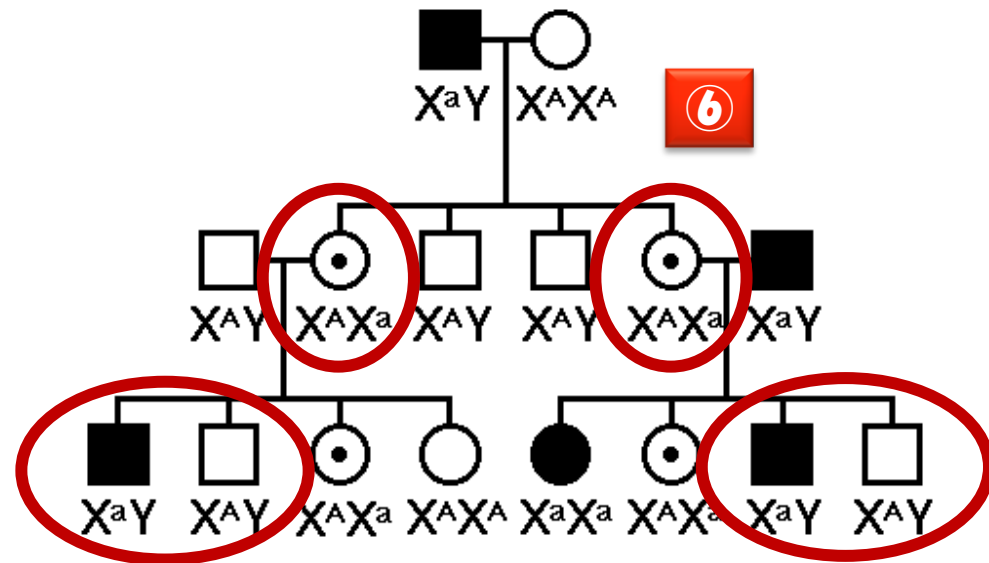
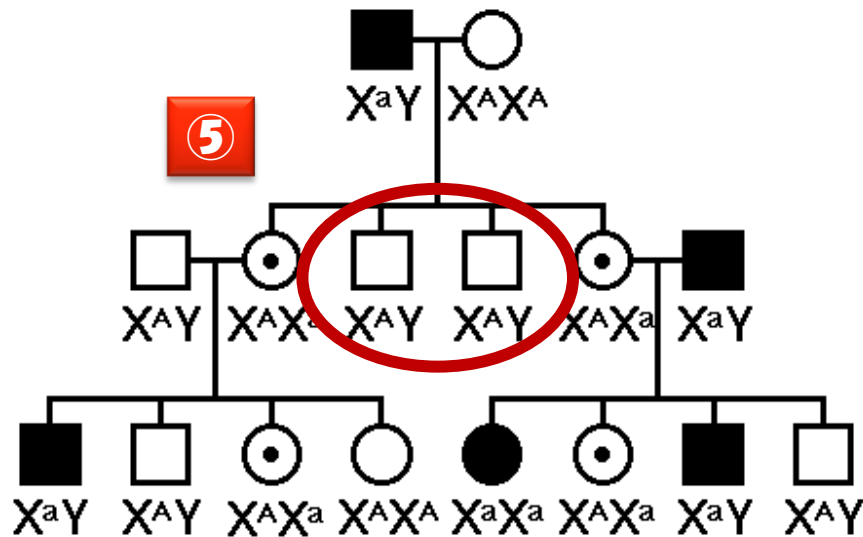
常染色体劣性遺伝

X連鎖性遺伝 =伴性劣性遺伝

男性：**X a Y**で発病

女性：**X a X a**で発病

女性：**X A X a**で保因者



⑤. 患者男性 X a Y の **息子** は、全て **正常** である。

⇒ 即ち、男性から男性への疾病遺伝子の

伝達はない。

(患者男性の妻が X a X A の保因者でない限り)

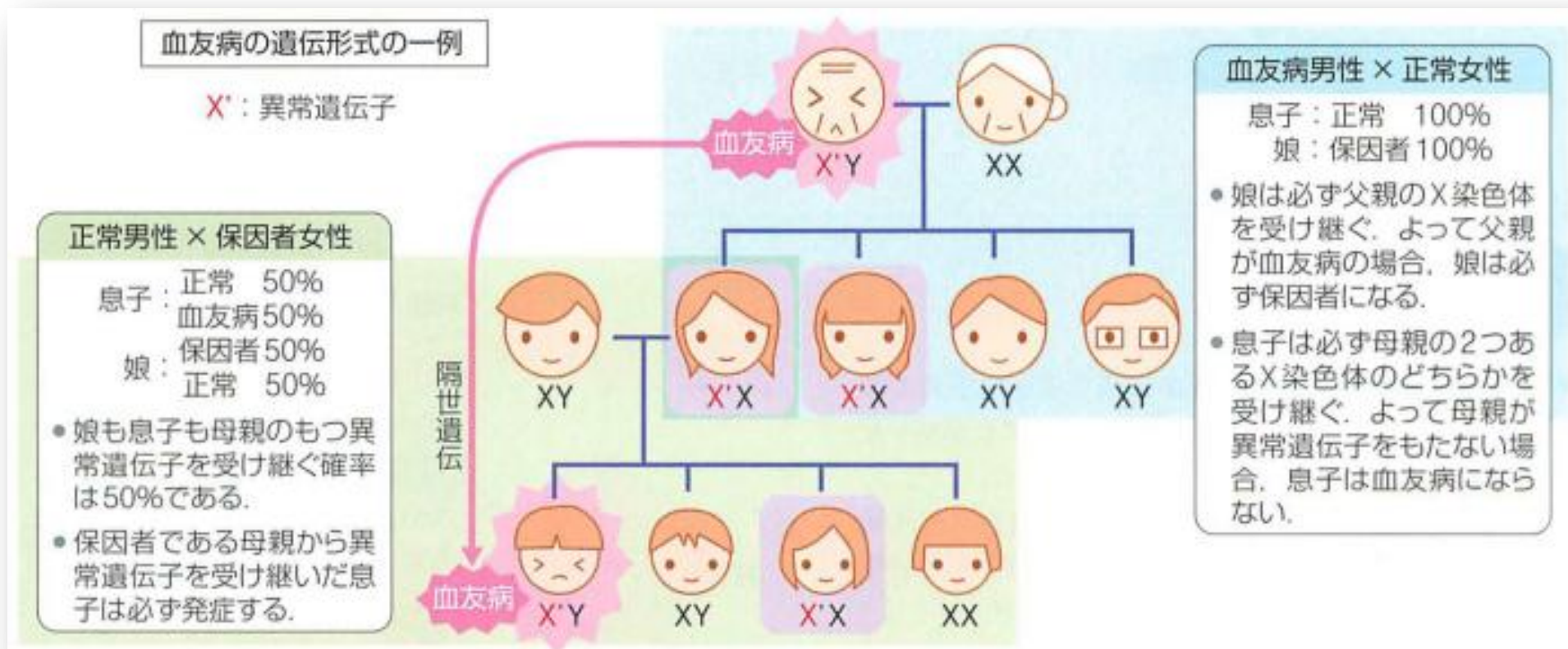
⑥. ・ 患者男性 X a Y の **娘** は、全て X A X a の **保因者** となる。

・ この保因者を通じて **男孫の半分が罹患**

する。

⇒ 即ち、**1世代おきに男性が発病** する

血友病の遺伝形式は「伴性劣性遺伝」



◆ 隔世遺伝が多い

◆ 実際には、血友病の患者の約3割は、突然変異によって発症するとされている

血友病をめぐる歴史的逸話

2世紀のユダヤ教の律法集

「**二人の息子**が割礼後の出血により死亡した母親は、
三人目の息子の割礼を免除される」

(割礼はユダヤ人が慣習として男子の新生児に対して生後8日目に施行する手術)

その後のユダヤ教のラビの律法

「二人の息子が割礼により死亡した女性が、
再婚した夫との間にできた**息子**（女性の**三人目の息子**）の場合にも
免除される」

血友病をめぐる歴史的逸話



母親を伝わって男子に現れることを認識していた！

- ◆ 1800年以上前に
- ◆ 女性を介して伝わる家族性（**伴性劣性遺伝性**）の
- ◆ 致命的な出血性疾患が

あることに気づいていた。

血友病に関する近年の報告

血友病は希少疾患のため、多くの医師は症例を経験することがなく、詳しい遺伝形式や症状などは知られていなかった。

1803年

- 米国の医師 Otto が、他の医師から得た情報から推測して、些細な外傷により出血死し、**男性のみが罹患し、女性が伝える疾患があることを報告した。**

Otto JC. An account of an hemorrhagic disposition existing in certain families. Clin Orthop Relat Res. 1996; (328) : 4-6.

1813年

- 米国の医師 Hay が、**6世代**におよぶ血友病の家系を報告した。

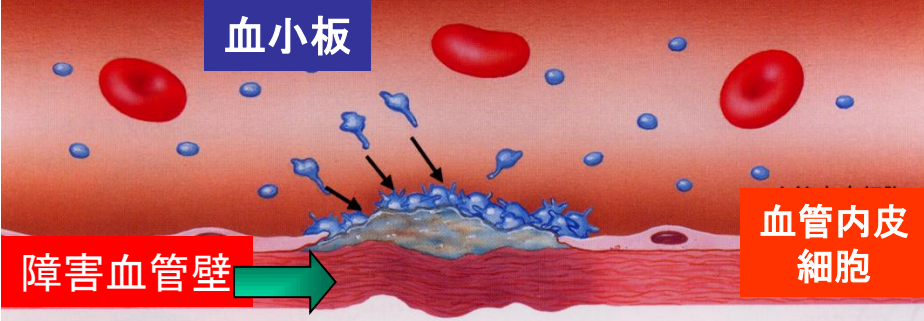
Hay J. Account of a remarkable haemorrhagic disposition, existing in many individuals of the same family. N Engl J Med. 1813; 2: 221-225.

わたしたちはけがをして**出血**すると、
どのようにして**血を止める**か？

止血機構

止血機構

①血小板の粘着・凝集



血管が破綻し出血が起ると、

血管

血小板

まず血管が収縮して血流を抑え、破綻した血管部位に血小板が粘着して傷を塞ぐように血栓(一次止血栓)をつくる(一次止血)

②凝固

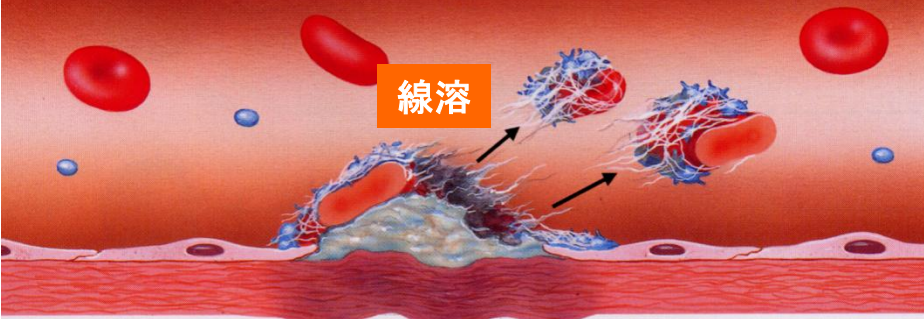


凝固因子が働いてフィブリンを形成し、強固な二次止血栓をつくる。これで傷が塞がり、完全に止血する(二次血栓)

凝固因子

フィブリン

③線溶



止血が完了したあとは、繊維素溶解現象(線溶)によって血栓が溶かされ、もとの状態に復する。

線溶

点状出血



斑状出血



皮疹をみた場合、それが紫斑か否かの判断がまず問題となる。
→紫斑は圧迫しても消退しない。

5mm以下の出血斑

10mm以上

点状出血

斑状出血

出血傾向の診断

出血の性状によりおおまかな異常機序が想像できる。

●凝固因子の異常 で観察される出血斑は大きく、大関節内出血、筋肉内出血など大出血も珍しくない。

●血小板および血管の異常では出血斑は小さく、点状出血、斑状出血となることが多い。



出血部位と徴候による出血傾向の鑑別

	出血部位	出血徴候
血小板・血管壁の異常	体表部 (皮膚・粘膜)	点状出血、 小斑状出血
凝固異常	深部 (皮下・筋肉・関節)	大斑状出血、 後出血
線溶異常	深部組織に 多い	後出血、 漏出性出血

血友病の症状は「関節内・筋肉内などの深部出血」

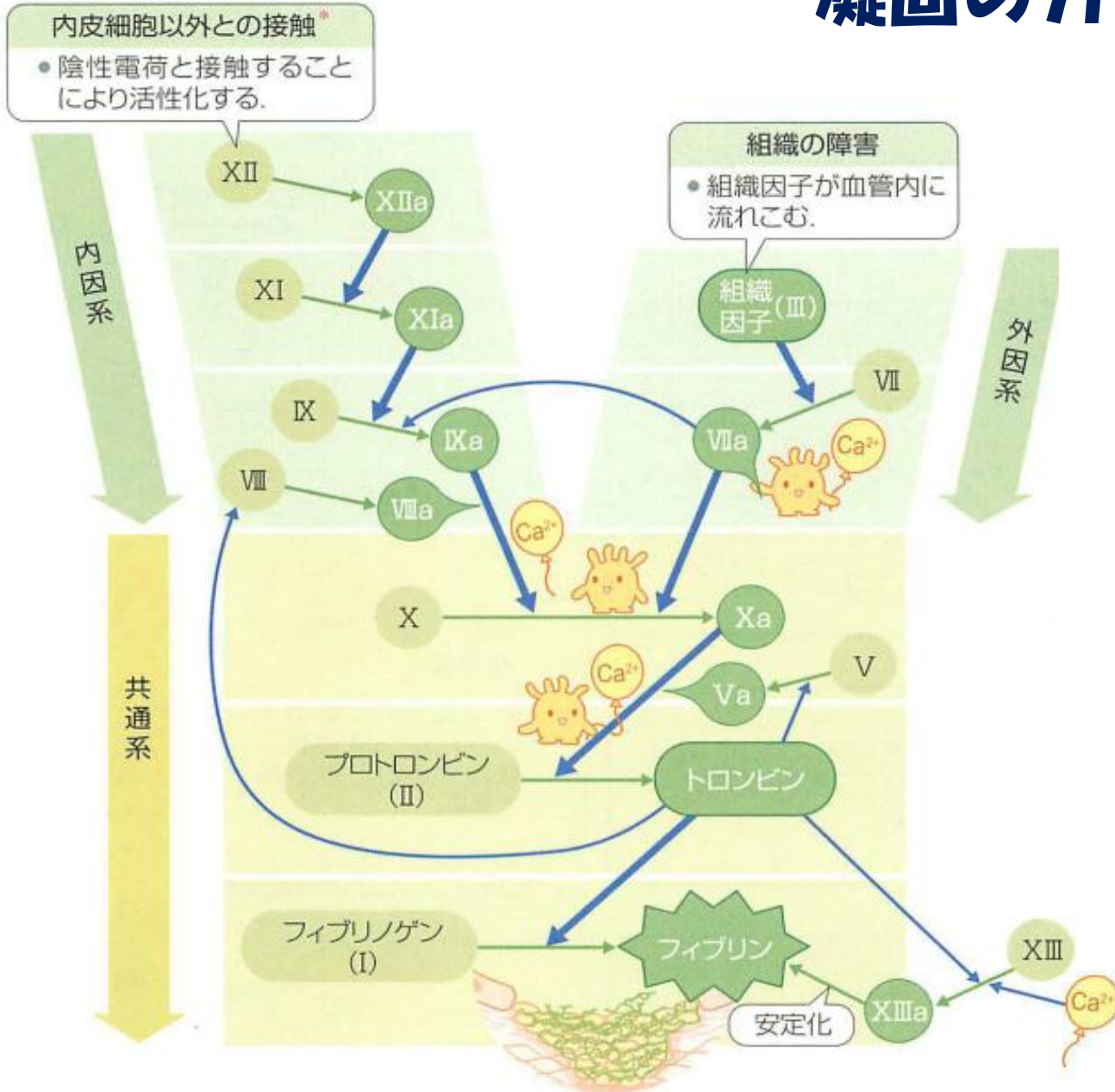


- ✓ 軽症の場合は成人になるまで気づかないこともある
- ✓ 抜歯後や外傷後の止血困難で診断される

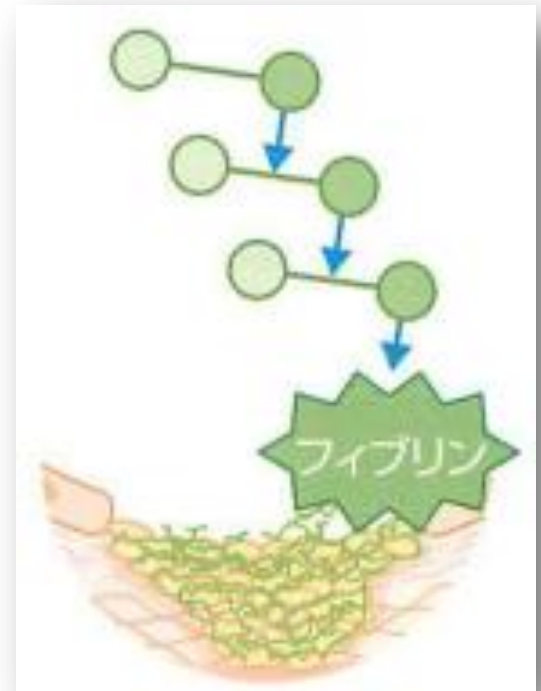
◆ **深部組織への出血**が特徴的である

◆ 関節内・筋肉内血腫による疼痛性の腫脹や周囲の神経を圧迫する末梢神経麻痺がみられる

凝固のカスケード



血液凝固の目的は
フィブリンによる
二次血栓の形成

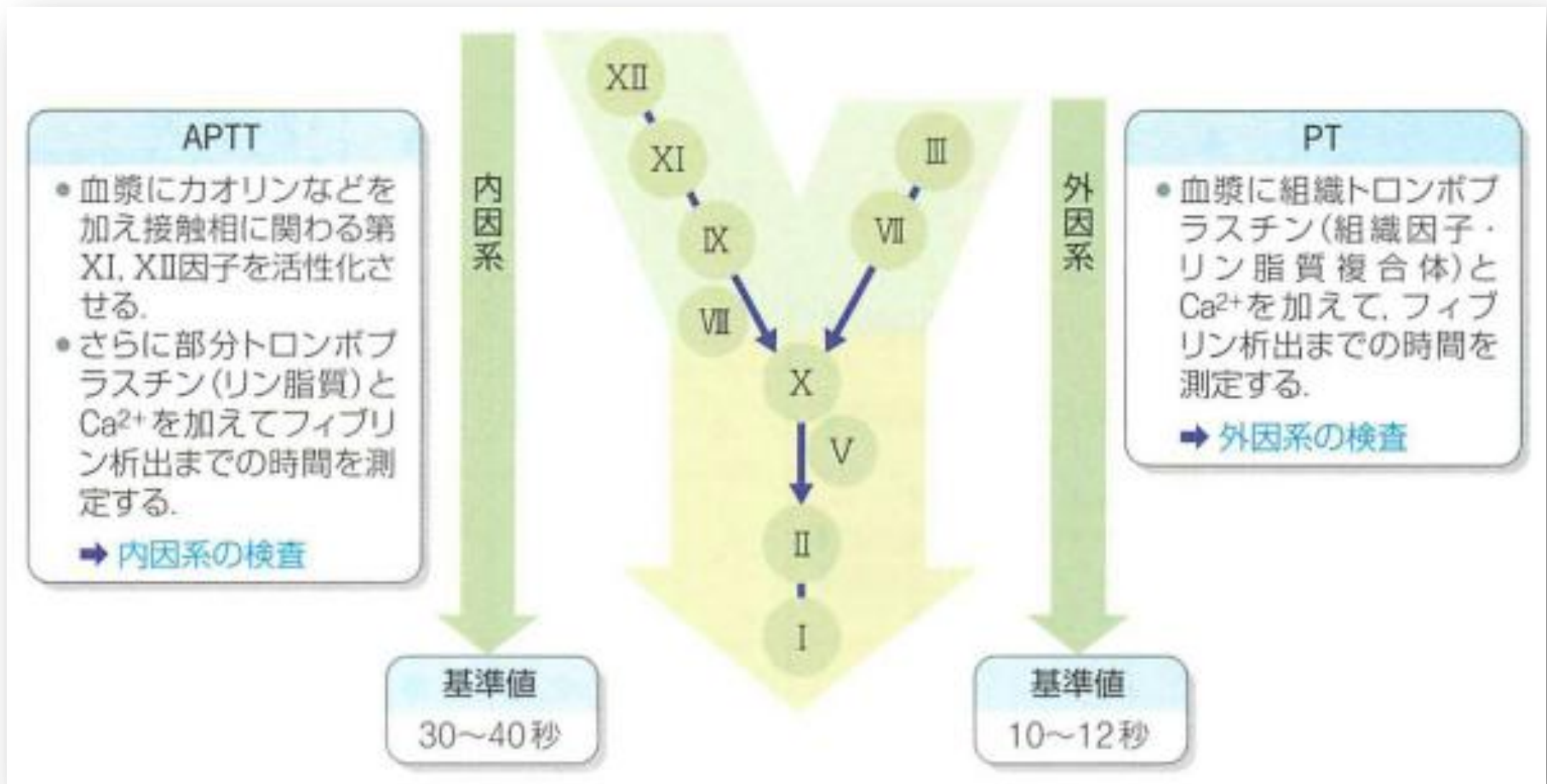


凝固の検査

血液が凝固するまでの時間を測定する

活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)

プロトロンビン時間 (PT)



1800年代の終わり

凝固時間測定法の発明



血友病の病因が、血小板や血管壁の異常によるものではなく
血液凝固の異常によることが明らかにされた。

血友病では、凝固時間が**延長する**

全血凝固時間(Lee-White法)

静脈血を採取し、その採血時から**血液の流動性が消失するまでの時間を測定する**方法。
内因系凝固因子の欠乏、循環抗凝血素の存在、線溶亢進などで異常となり、スクリーニング
検査として用いられてきた。

PT、APTTが一般的に用いられるようになってからは、あまり行われなくなってきた。

血友病では、凝固時間が延長する

1924年

Robert Feissly（スイスの血液学者、1884～1965）が、正常血液や血漿を輸注することによって、血友病の延長した凝固時間が一時的に正常化するという、**画期的**な研究成果を報告した。

	凝固時間	100mlの正常血液を輸注後の凝固時間
血友病患者 1	1.5時間	26分
血友病患者 2	1.5時間	30分

	凝固時間	50mlの正常血漿を輸注後の凝固時間
血友病患者 3	5時間	23分

このフランス語の小論文は、

血友病の原因が正常血漿に存在する因子の欠乏によることを初めて示唆している。

血友病では、凝固時間が延長する

1936年

■ 米国のPatekらは、

- 1) 正常血漿中に存在する物質が少量で血友病の凝固時間を短縮すること、
- 2) その物質は血友病血漿には欠乏していること

を証明した。

■ 初めて血友病が**未知の凝固因子の欠乏**によることが確立された。

この物質が後に

抗血友病因子 (anti-hemophilic factor (AHF)、第VIII因子)

と呼ばれるようになった。

VIII

抗血友病因子 (AHF)

100~200ng/mL

VIIIa

凝固因子の種類と性質

● 第VI因子は欠番となっている。

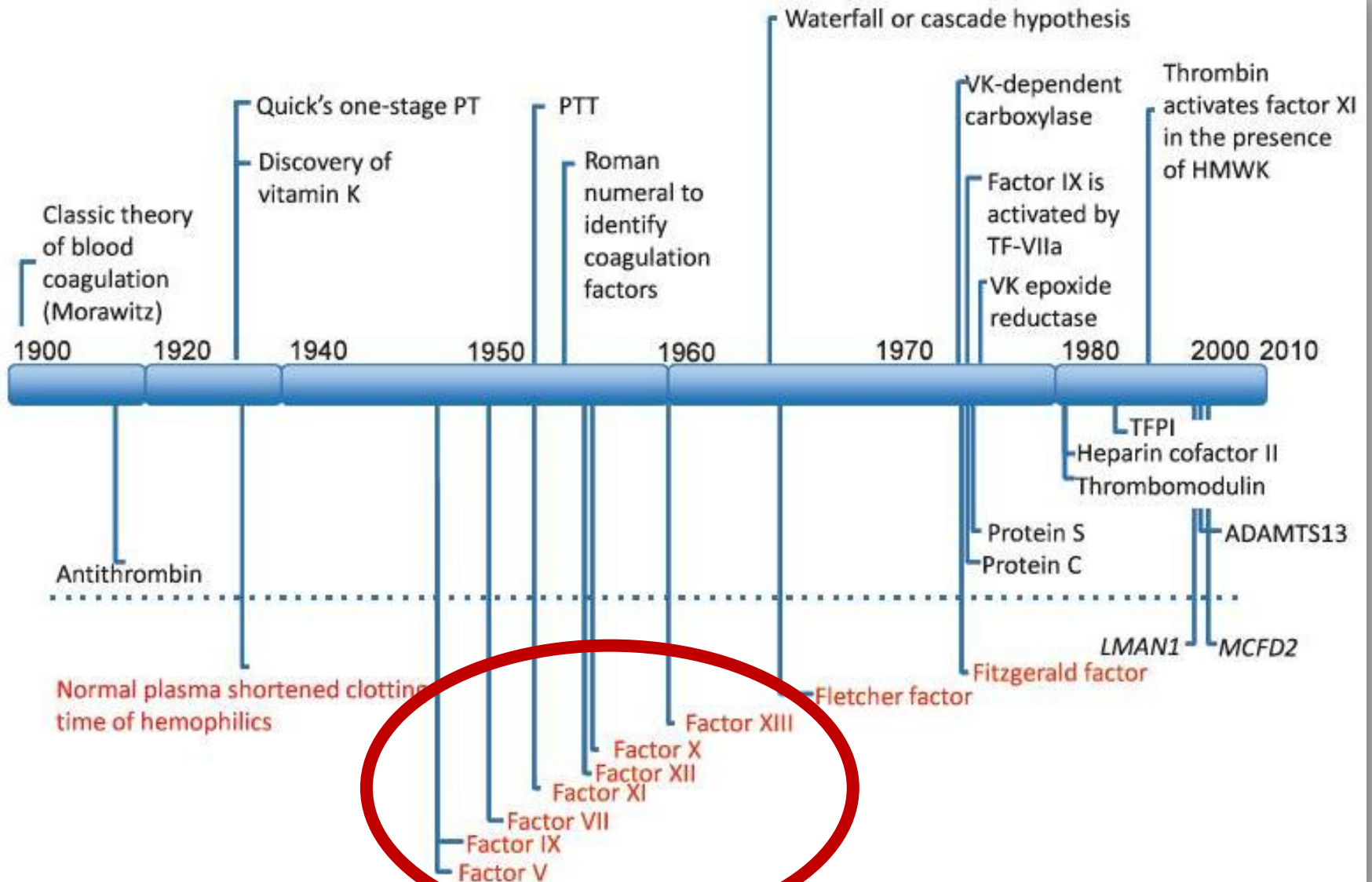
因子番号	慣用名	血漿含有	活性体*
I	フィブリノゲン	200~400mg/dL	フィブリン
II	プロトロンビン	100~150 μ g/mL	トロンビン
III	組織因子	脳, 肺, 胎盤に多い	—
IV	(カルシウム)	—	—
V	不安定因子 (ACグロブリン)	50~100 μ g/mL	Va
VI			
VII	安定因子 (プロコンバーチン)	400ng/mL	VIIa
VIII	抗血友病因子 (AHF)	100~200ng/mL	VIIIa
IX	<small>クリスマス</small> Christmas 因子	3~5 μ g/mL	IXa
X	<small>スチュアート プロウア</small> Stuart-Prower 因子	5~10 μ g/mL	Xa
XI	PTA	6 μ g/mL	XIa
XII	<small>ハーゲマン</small> Hageman 因子	20~30 μ g/mL	XIIa
XIII	フィブリン安定因子	10~20 μ g/mL	XIIIa
なし	プレカリクレイン	50 μ g/mL	カリクレイン
なし	高分子キニノゲン	70 μ g/mL	ブラジキニン

凝固因子

血友病のような稀な先天性凝固異常症の研究により多くの血液凝固因子が発見された。

1930年代中頃から1970年代中頃までの40年間に殆どすべての凝固因子が見いだされた。

凝固因子の発見



イギリス王朝

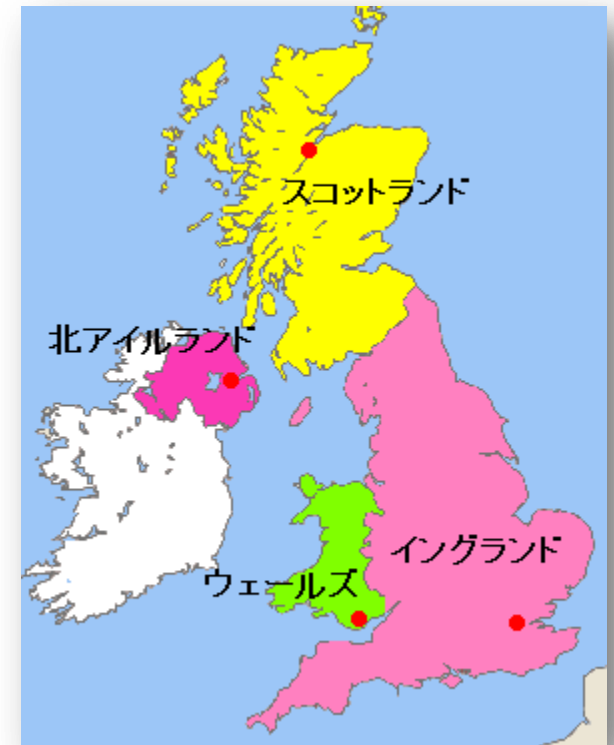
1371年から1714年

ステュアート朝

- スコットランド起源の王朝。
- 1603年以後はイングランド国王を兼ねて同君連合体制となった。
- 1707年にグレートブリテン王国（イギリス）を成立させた。

1714年から1901年

ハノーヴァー朝



イギリス王朝

1371年から1714年

ステュアート朝

1714年から1901年

ハノーヴァー朝

- ・ ハノーヴァー家は、ドイツのヴェルフ家の流れを汲む神聖ローマ帝国の諸侯の家系で、1692年に成立したハノーファー公国の君主の家系であった。
- ・ 1714年にステュアート朝に代わってイギリスの王家となり、ハノーファーとイギリスの君主を兼ねる同君連合体制をとった。
- ・ 1837年のヴィクトリア女王のイギリス王即位をもって同君連合を解消し、ハノーファー王家はイギリス王家から分枝した。

1901年から現在

サクス=コバーグ=ゴータ朝

0 300 600km

- ドイツ諸邦 ドイツ連邦の境界
- | | |
|--------------|--------------|
| ① メクレンブルク大公国 | ⑤ バイエルン王国 |
| ② ハノーバー王国 | ⑥ ウェルテンベルク王国 |
| ③ ヘッセン王国 | ⑦ バーデン大公国 |
| ④ ザクセン王国 | ⑧ ナッサウ公国 |



イギリス王国と ハノーバー王国②

イギリス王朝

1371年から1714年

ステュアート朝

1714年から1901年

ハノーヴァー朝

グレートブリテン国王兼アイルランド国王

- ① ジョージ1世 (1714年 - 1727年)
- ② ジョージ2世 (1727年 - 1760年)
- ③ ジョージ3世 (1760年 - 1800年)

グレートブリテンおよびアイルランド連合王国国王

- ③ ジョージ3世 (1801年 - 1820年)
- ④ ジョージ4世 (1820年 - 1830年)
- ⑤ ウィリアム4世 (1830年 - 1837年)
- ⑥ **ヴィクトリア (1837年 - 1901年)**

1901年から現在

サクス=コバーグ=ゴータ朝

(現在はウィンザー家と呼ばれている)

ヴィクトリア女王

(イギリス女王)
(1819年-1901年)

- ◆ イギリス・ハノーヴァー朝の第6代女王
(在位：1837年 - 1901年)
- ◆ 世界各地を植民地化・半植民地化して
繁栄を極めた大英帝国を象徴する女王
として知られ、その治世はヴィクトリ
ア朝と呼ばれる。
- ◆ 在位は63年7か月にも及び、歴代イギリ
ス国王の中でも最長である。

Victoria



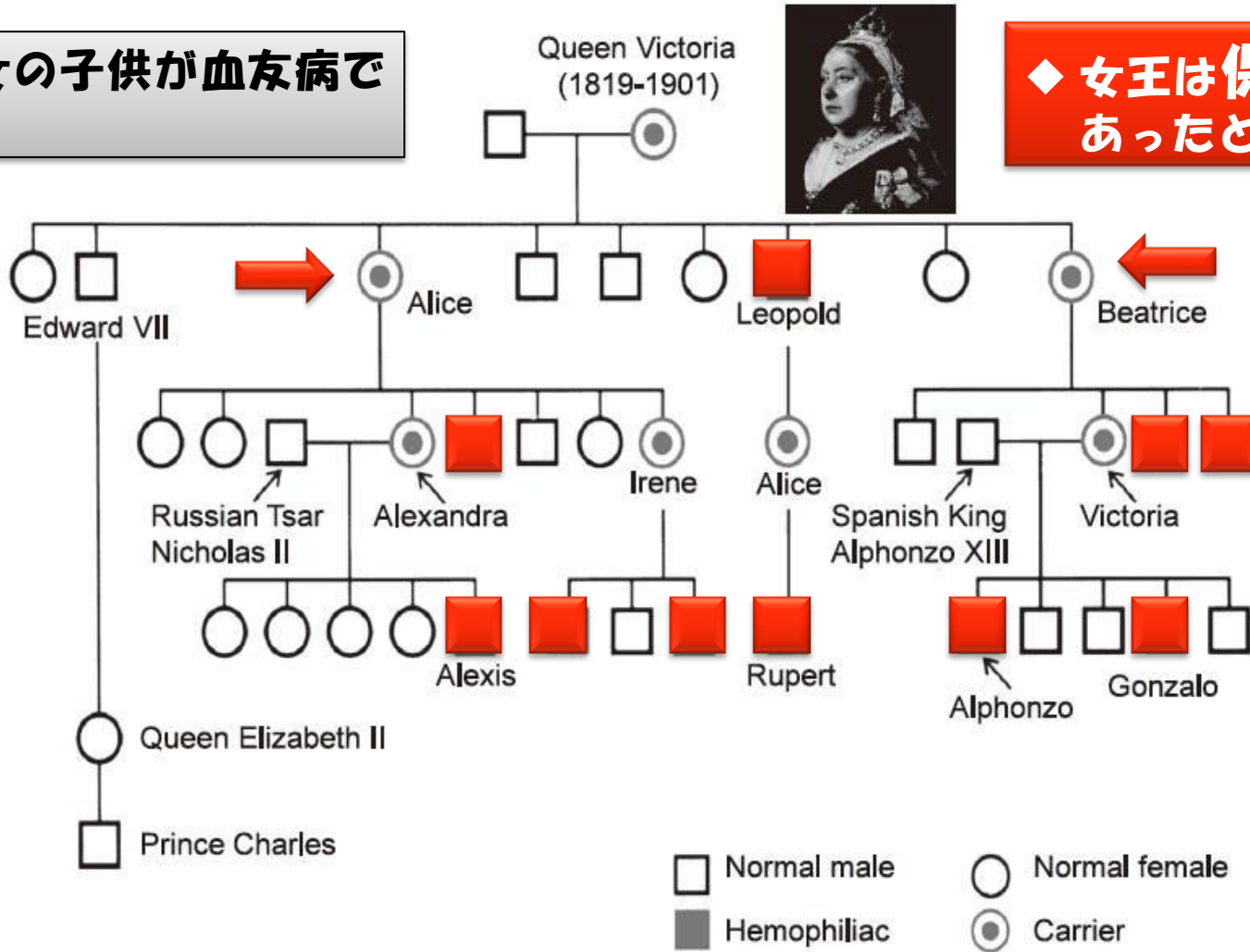
1887年

ヴィクトリア女王一家

◆ 9名の子供（男4名、女5名）のうち
 レオポルドは血友病患者であった。

◆ 二人の皇女の子供が血友病で
 あった。

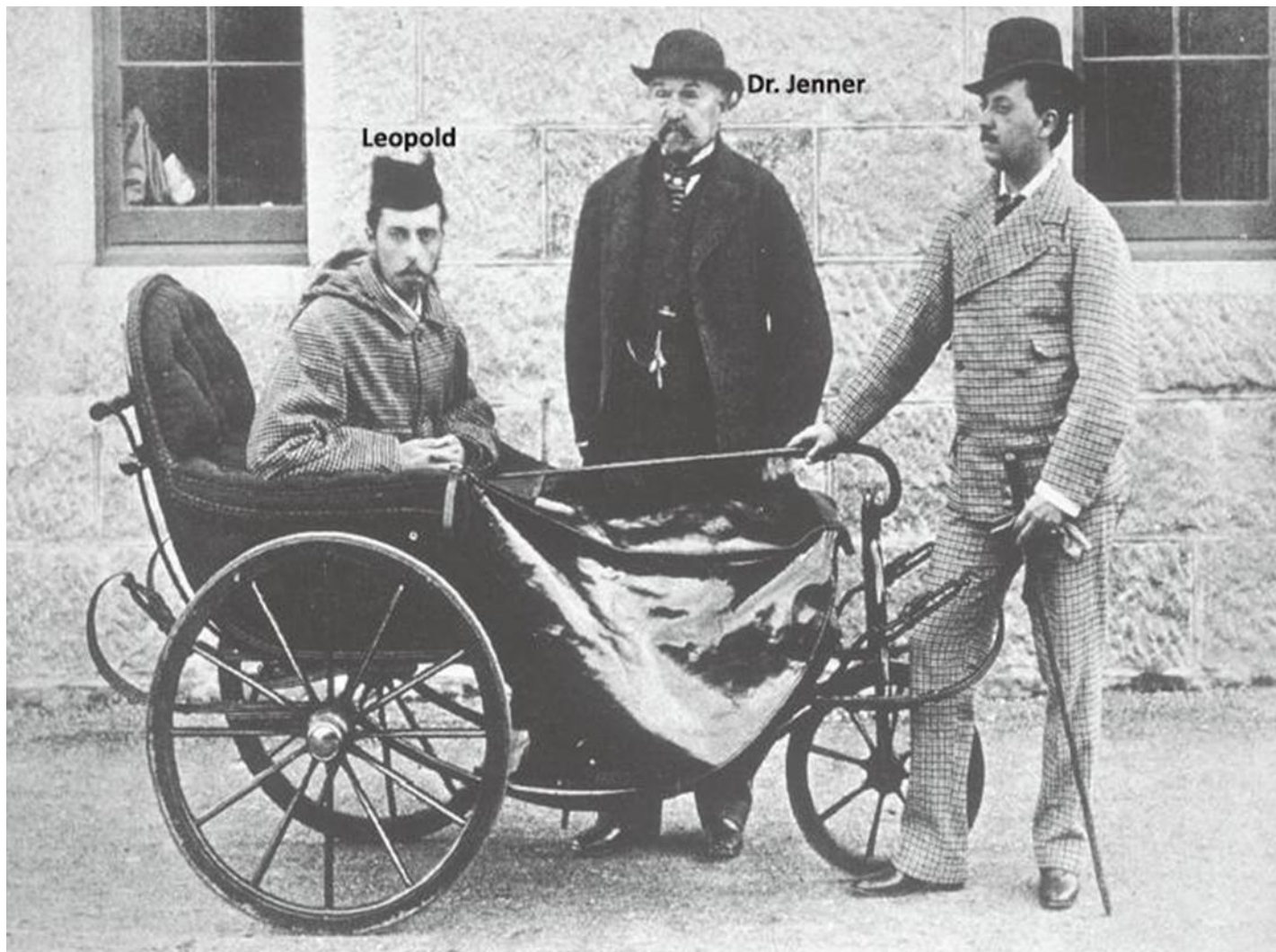
◆ 女王は保因者で
 あったと思われる。



二人の皇女からロシア、スペインなどの
 王室や貴族に伝わった。

Royal Hemophiliaと
 呼ばれるようになった。

レオポルド皇子と主治医のジェンナー博士



レオポルド皇子と主治医のジェンナー博士

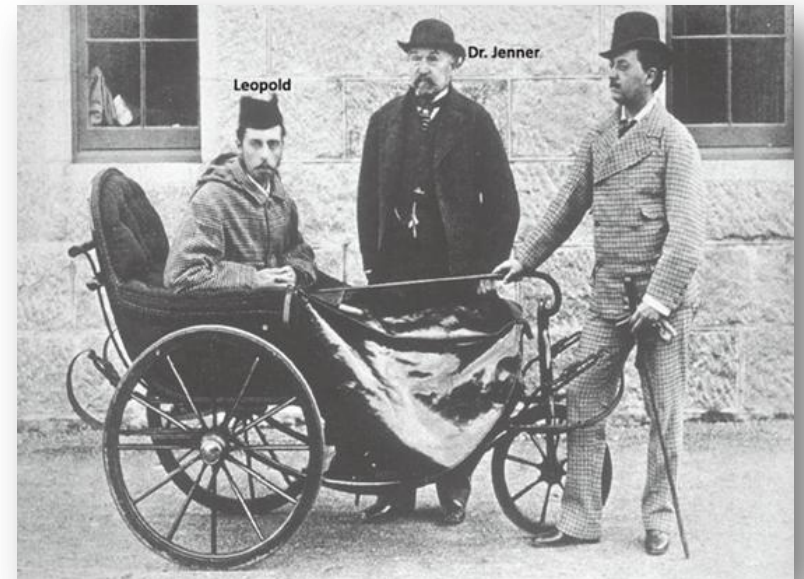
- ◆ 四男のレオポルド皇子（1853～1884年）は、生後まもなくからさまざまな出血症状に悩まされた。
- ◆ 1868年2月の**British Medical Journal**に彼が15歳の時の記載がある。
- ◆ 2月8日に関する記載

「先週、皇子は重篤な出血による失血のために危篤状態に陥った。しかし、無事に回復したのでお城につめていた主治医のジェンナー博士とペジエット博士は街に戻った。」
- ◆ 2月15日に関する記載

「皇子の回復は順調である。皇子の出血傾向は、今までに何回も起きたが、原因は不明である。出血傾向以外は全く健康である。しかし、この状態のためにレオポルド皇子は一生涯激しい運動をすることや活発な公務につくことは無理であると思われる。」

レオポルド皇子

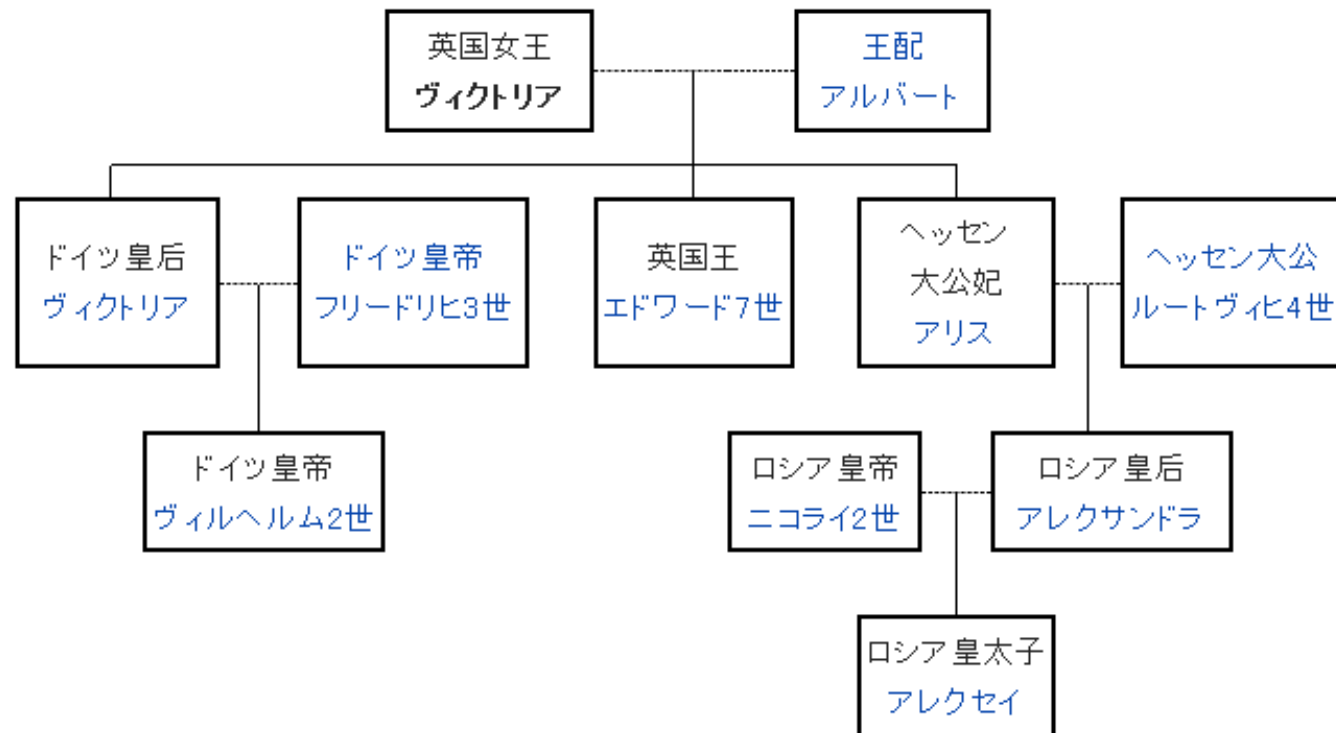
- ◆ レオポルドは繰り返す**関節出血**の結果として**慢性関節症**に悩まされていたようで、写真でも車椅子に乗っている。
- ◆ レオポルドは殆どの時間を室内で読書をして過ごしたので、ヴィクトリア女王の子供の中では最も教養豊かであり、六か国語を学んだといわれる。
- ◆ 24歳の時から女王の私的秘書として、政府の書類に目を通すことや女王と政府間の連絡係などをするようになった。
- ◆ レオポルドは29歳の時にドイツの皇女と結婚し、娘が生まれた。
- ◆ 1884年に静養のために訪れていたカンヌ（フランス）で転んで頭をうち、脳出血で死亡した（享年31）。



Royal Hemophilia: 血友病の保因者としての ヴィクトリア女王

ヴィクトリア女王の
息子、孫、曾孫のう
ちの少なくとも10名
が血友病に罹患した。

ドイツ皇室・ロシア皇室との関係 [編集]

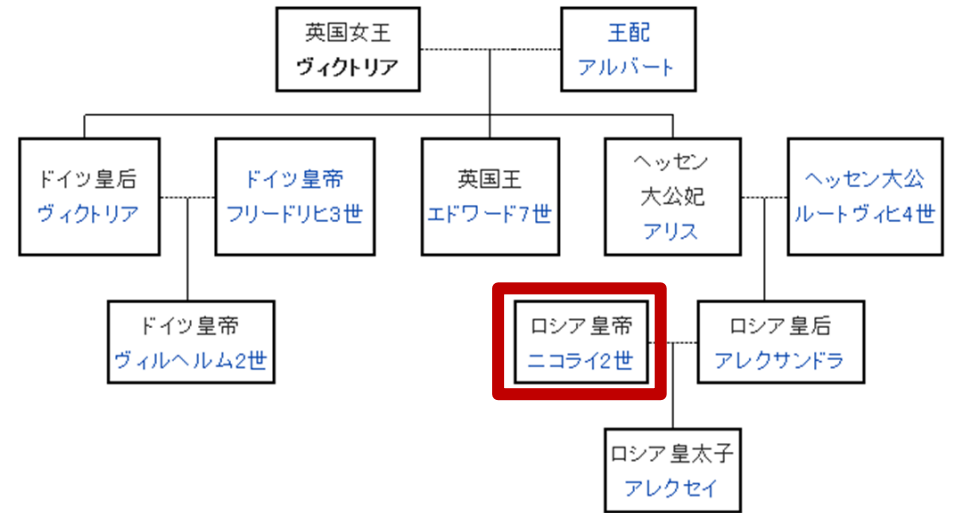


◆ 当時は英国が、世界（7つの海）を支配した時代で、ヨーロッパの王家間と政略結婚を頻繁に行なったことにより血友病が広がった。

ニコライ2世と大津事件

ニコライ2世が皇太子の頃、1891年（明治24年）の日本訪問中に、滋賀県の大津で巡査津田三蔵に切り付けられて負傷した（**大津事件**）。

ドイツ皇室・ロシア皇室との関係 [編集]



- 国内は大騒ぎになり、急遽、明治天皇が東京から京都までニコライのお見舞いに訪れた。政府には、当時のロシアの力を恐れて、犯人を死刑にすべきという意見が強かったが、大審院院長の児玉惟謙は津田に無期懲役の判決を下し、司法の独立を守ったとされる。

この血のついたハンカチがのちに
血友病の家系調査に用いられた

滋賀県立琵琶湖文化館に保存されている

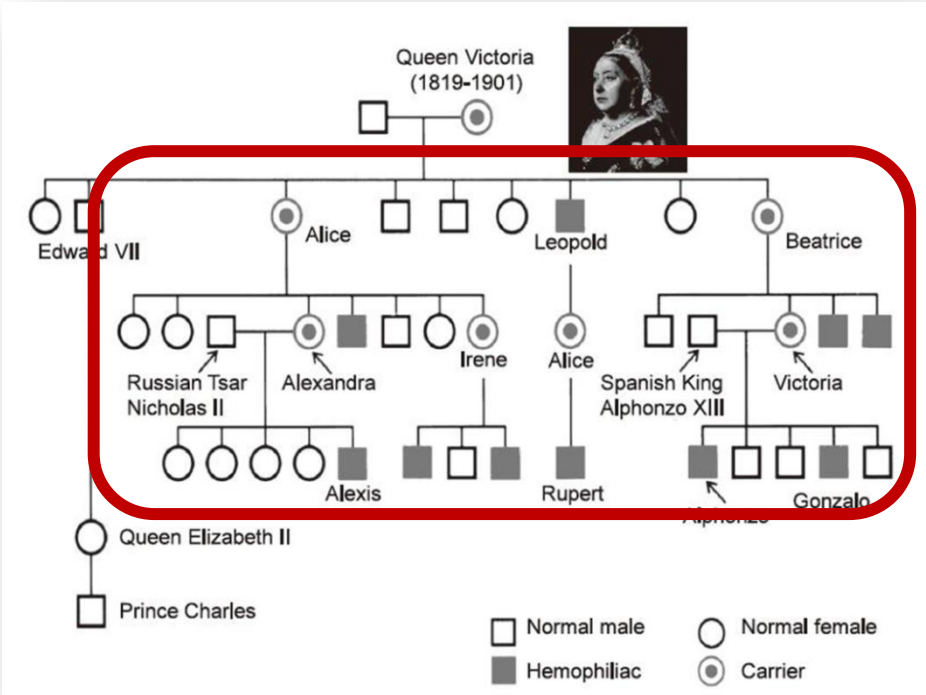


ロシア皇帝ニコライ2世はなぜ血友病の家系であるアレクサンドラと結婚したのか？

- アレクサンドラの弟は血友病で死亡していた。
- 妹のイレーネは血友病の息子2人を生んでいた。
- ニコライの父の妹（すなわち叔母）がレオポルドの兄と結婚していたので、血友病の恐さを知っていた。

純愛

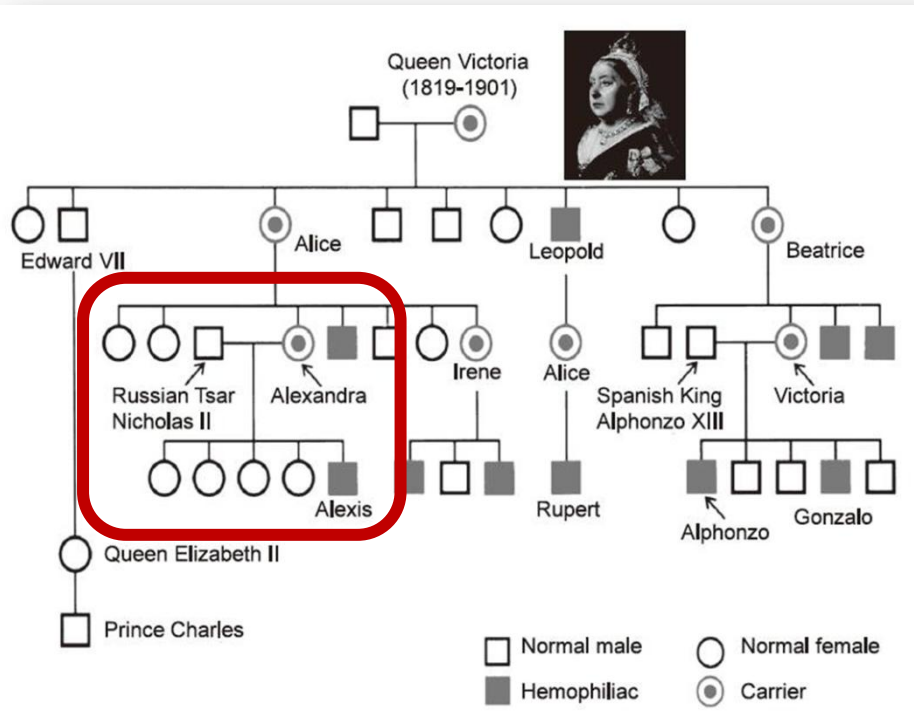
ニコライの父が反対した！



- ◆ しかし、ニコライとアレクサンドラは結婚した。
- ◆ 1884年に親戚の結婚式で出会い、恋に落ちた。
- ◆ 父の皇帝が病死した1週間後に、二人は結婚した。

ロシア皇室の血友病

- ◆ 孫娘アレクサンドラはロシア皇帝ニコライ2世と結婚した。
- ◆ 4名の娘の後に、待望の息子（アレキシス、1904～1918年）が生まれた。
- ◆ しかし、不幸なことに彼は血友病に罹患していた。

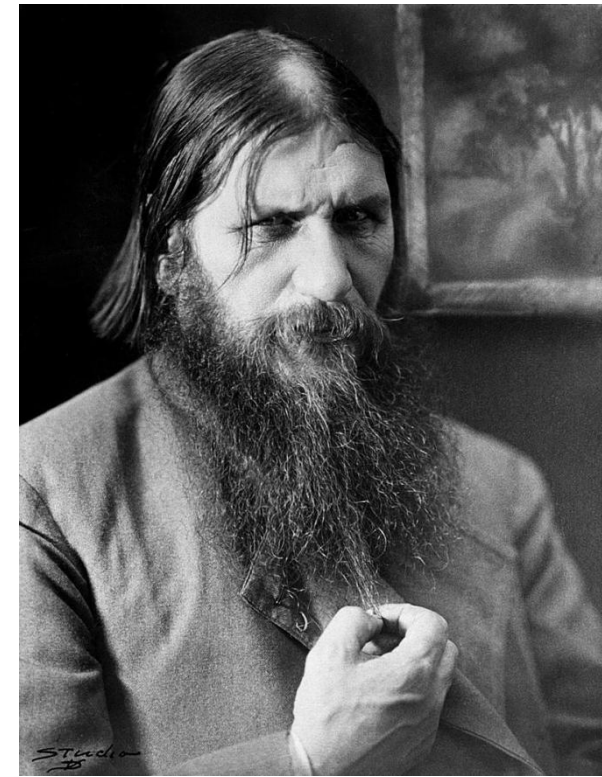


Russian Prince Alexis

The Prince was standing with his left knee flexed on a step, suggesting previous joint bleeding and immobility. Courtesy of AFLO/Interfoto


怪僧ラスフーチン

- ✓ 輸血などの治療法の全くなかった時代なので、アレキシスは幼少時から出血による痛みを苦しんだが、血友病であることは秘密にされた。
- ✓ 我が子の苦しみに「わらをも掴む」思いのアレクサンドラ皇后は、農夫出身の祈禱師ラスフーチン（1871～1916）に頼った。
- ✓ 不思議にも彼の**暗示・催眠術**により出血・疼痛が軽減されたこともあり皇帝夫妻の怪僧に対する信頼は高まった。
- ✓ その結果、ラスフーチンがロシアの宮廷で力を持つようになり**政治が混乱**した。



ラスフーチンは1916年に暗殺された。

血友病 (hemophilia) とは

- 遺伝性疾患（伴性劣性遺伝） → ほとんどの患者は男性
- 生後間もなくから、外傷後の止血困難、皮下・筋肉内・関節出血などを繰り返す 【深部出血】
- 原因は凝固因子の欠乏である
- 血友病には**2種類**ある 
- 稀な疾患ではあるが、印象が強いために昔から興味を持たれ多くの記載がある

第75回日本血液学会学術集会の齋藤 英彦の「**血友病物語**」を用いて

（独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター 名誉院長）

血友病Bの発見

- レオポルドやアレキシスの時代には血友病は一種類の病気であると思われていた。
- その後、血友病の原因が抗血友病因子（第VIII因子）の欠乏によることが明らかになってもやはり単一の疾患と考えられた。

Discoverer of Hemophilia B



- しかし、次第に血友病患者には2種類あることが観察され、**Alfredo Pavlovsky** (1907~1984) が世界に先駆けて、血友病には2種類あることを報告した。

彼はロシア移民の息子として1907年にアルゼンチンのフエノスアイレスで生まれた。医学部卒業後、1936年に米国ボストンのMinor博士、Murphy博士（悪性貧血の研究により1934年にノーベル賞受賞）の元に留学した。フエノスアイレスに帰り血液学の研究と臨床に取り組み、血友病には2種類あることを1944年に報告した。

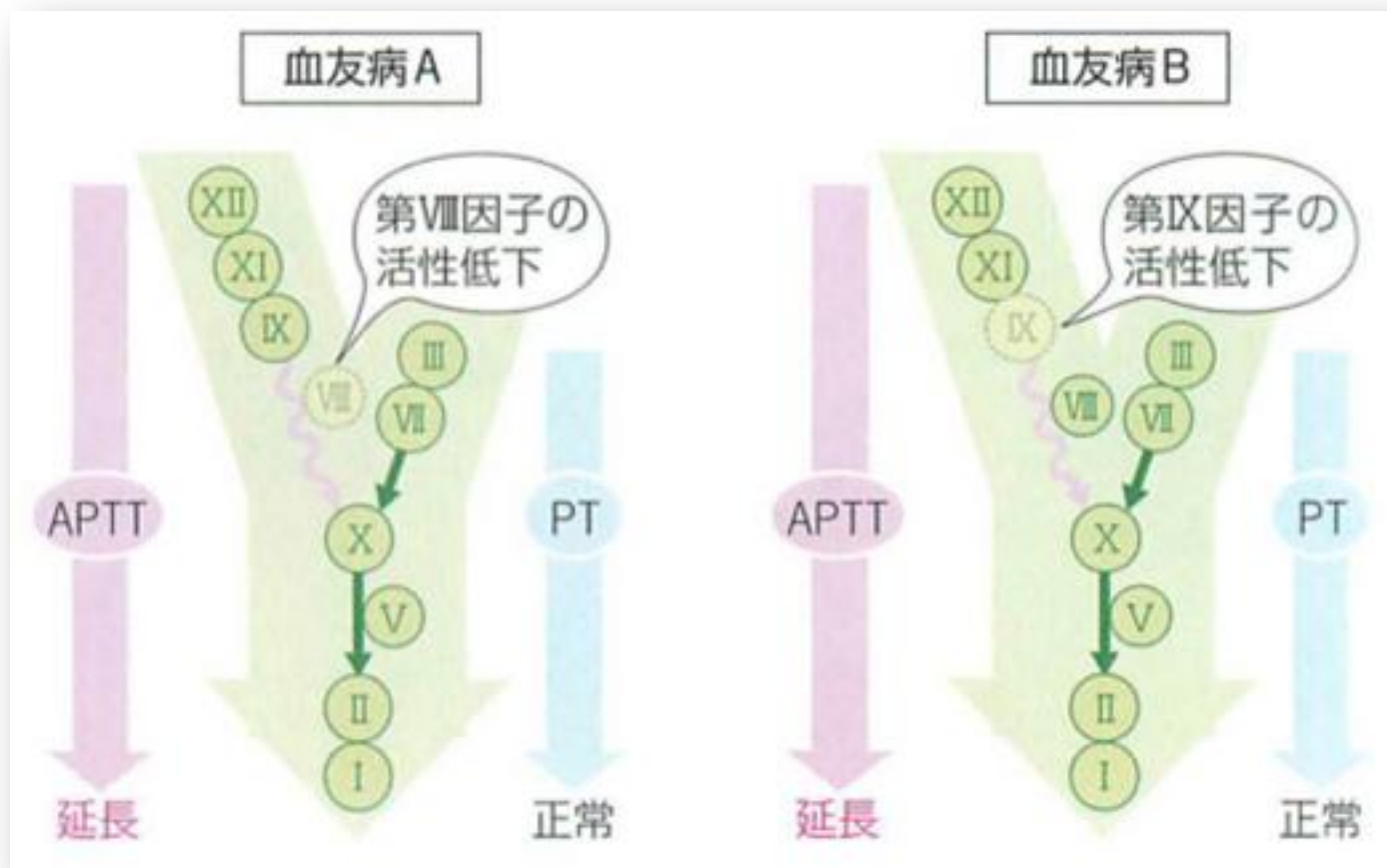
- 原因は凝固因子の欠乏である
- 血友病には2種類ある

頻度

A : B = 5 : 1

血友病A : 第VIII因子の低下

血友病B : 第IX因子の低下



APTT
延長

PT
正常

凝固因子

凝固因子の種類と性質

● 第VI因子

因子番号	慣用名
I	フィブリノゲン
II	プロトロンビン
III	組織因子
IV	(カルシウム)
V	不安定因子 (ACグロブリン)
VI	
VII	安定因子 (プロコンバーチン)
VIII	抗血友病因子 (AHF)
IX	<small>クリスマス</small> Christmas 因子
X	<small>スチュアート プロウアー</small> Stuart-Prower 因子
XI	PTA
XII	<small>ハーゲマン</small> Hageman 因子
XIII	フィブリン安定因子
なし	プレカリクレイン
なし	高分子キニノゲン

■ 1952年に3つのグループが血友病には2種類あり、臨床症状、遺伝形式は同一であるが、第VIII因子の欠乏によらない血友病があると報告した。

■ そのうちのひとり、Biggsは最初の患者の名前にちなんで**Christmas病**、**Christmas因子**と命名した。たまたまBritish Medical Journalのクリスマス号に論文がのったため、神聖な祝日とおなじ名前を病気につけるのは問題であると物議を醸した。

■ これに対して、Biggsらは、「**将来もしChristmas因子の前駆体が発見されてもクリスマスイブ因子と呼ぶことはしない**」と冗談めかしてはぐらかした。

Christmas病に名前を残すChristmas氏は英国からカナダのトロントに移住し、1993年にAIDSで死亡した。

彼は血液製剤の安全性の確保とHIV感染者への補償を求める運動に積極的に参加した。

血友病の治療

包括医療

血友病の診断や治療には複雑な側面がある。患者、特に重症型患者を巡る最善の医療には、急性出血の治療や予防のみならず、それ以上のものが必要である。

【一般的原則】

- **出血の予防**が最終目標である。
- 出血は早期に治療しなくてはならない（可能ならば2時間以内）。
- 家庭治療は、合併症のない軽度または中等度の出血症状のときにのみ行う。
- 重症出血はすべて、診療所または病院で治療する必要がある。
- 侵襲を伴う処置を行う前には必ず、**製剤による補充療法**、または**デスマプレシン（DDAVP）**を投与して、凝固因子を適切なレベルに上昇させる。
- できる限り患者は、外傷を避けるような生活様式をとる。
- 患者は、血小板機能を低下させる薬剤の使用を避ける。
- 筋肉注射、難しい静脈穿刺、動脈穿刺などは避ける。

血友病の治療

【定期的補充療法（予防投与）】

- 予防投与とは、出血を予防するために定期的に凝固因子製剤を投与することである。
- 一次定期注射（一次予防）は、**凝固因子レベルが1%以上**ある中等症の血友病患者は**自然出血を起こすことは稀**である。凝固因子の予防的補充療法は、凝固因子レベルを常に1%以上に保たなくても有用である。
- 特定の関節に出血を反復する患者は、4~8週の短期間、二次定期注射（二次予防）を行うことにより、出血・易出血性の悪循環を絶つことも可能である。
- 現在、最も普通に使われている予防投与のプロトコールは、**25~40IU/kg**の凝固因子濃縮製剤を、**血友病Aには週3回、血友病Bには週2回投与するもの**である。しかしながら、同じ国の中でさえも数多くの違ったプロトコールが実施されている。

血友病A 治療薬一覧

商品名	製造・販売	成分	分類
アドベイド	バクスター	第8因子製剤	遺伝子 組み換え
クロスエイト M	日本血液製剤機構	第8因子製剤	
コンファクト F	化血研 アステラス	第8因子製剤 フォン・ヴィレブラン ト因子製剤	人血漿由来
コージネイト FS	バイエル	第8因子製剤	
ノボエイト	ノボ・ノルディス クファーマ	第8因子製剤	遺伝子 組み換え

血友病B 治療薬一覧

商品名	製造・販売	成分	分類
ベネフィクス	ファイザー	第9因子製剤	遺伝子 組み換え
ノバクトM	化血研		人血漿由来
クリスマシン	日本血液製剤機構		
PPSB-HT 「ニチャク」	日本製薬		
オルブロリクス	バイジェン・アイデック・ジャパン		遺伝子 組み換え

血友病の治療

【デスマプレシン(DDAVP)】

- デスマプレシンは、抗利尿ホルモン（ADH）の合成類似体である。
- この物質を投与すると、血漿中の**第Ⅷ因子とフォンヴィレブランド因子レベルが上昇**する。
- 体重1kg当たり0.3 μ gを1回静脈点滴すると、血漿中の第Ⅷ因子レベルは3倍から6倍に上昇する。
- 反応のピークは、点滴終了約90分後に見られる。
- 反応には個人差が大きいので、治療に使う前に試験的投与を行うことが望ましい。
- **重症血友病Aには無効**である。
- デスマプレシンは第Ⅸ因子レベルには関係ないので、**血友病Bの治療には意味がない**。
- デスマプレシン（DDAVP）が血漿由来製剤よりも明らかに優れている点は、価格が安いことと、ウイルスを感染させる危険性が全く無いことである。

薬害エイズ事件

- 薬害エイズ事件とは、1980年代に、主に**血友病患者**に対し、加熱などでウイルスを不活性化しなかった**血液凝固因子製剤(非加熱製剤)**を治療に使用したことにより、多数のHIV感染者およびエイズ患者を生み出した事件である。
- 非加熱製剤によるHIV感染の薬害被害は世界的に起こったが、日本では全血友病患者の約4割にあたる1800人がHIVに感染し、うち約600人以上がすでに死亡しているといわれる。

民事裁判

1989年、製薬会社と非加熱製剤を承認した厚生省に対して損害賠償を求める民事訴訟が提訴された。その後、原告団は早期解決を求め、和解勧告の上申書を地裁に提出。1995年、東京・大阪両地裁は原告一人あたり4500万円の一時的金支給を柱とする**第一次和解案**を提示したが、厚生省は救済責任は認める一方で加害責任は否定した。1996年、東京・大阪両地裁は発症者に月15万円を支給する**第二次和解案**を提示し、5社が3月14日に、国も翌15日に和解受け入れを発表し、和解が成立した。

製造販売で提訴された製薬会社は、ミドリ十字と化学及血清療法研究所であり、輸入販売で提訴された製薬会社は、バイエル薬品である。

血友病の本邦第一例報告

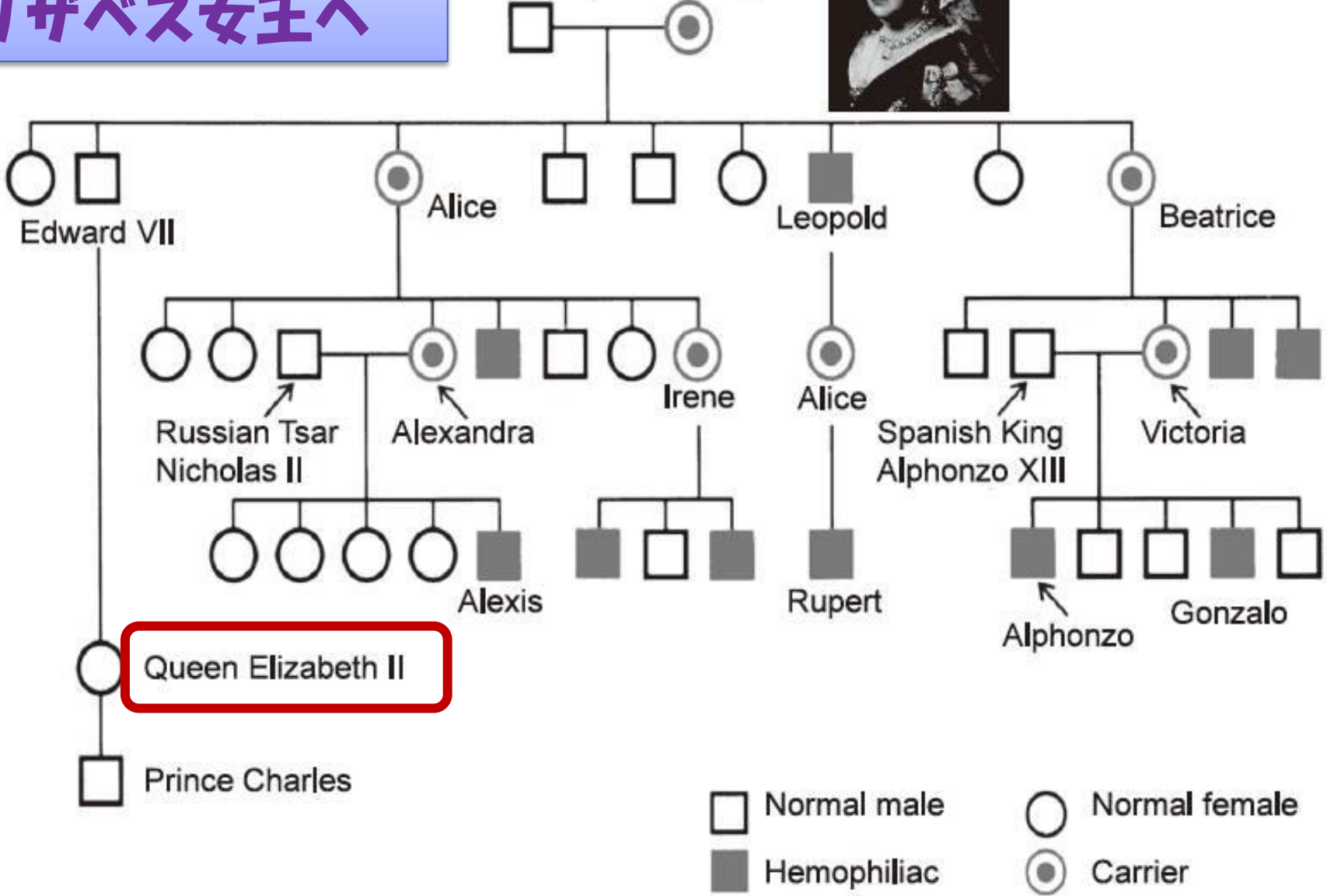
- ◆ 我が国で最初に血友病の1症例を報告し、hemophiliaを血友病と翻訳したのは東大小児科の初代教授弘田 長とされている。
- ◆ 症例は、12歳の男子、出血傾向の既往歴、家族歴はないが、6か月前から断続的に続く鼻出血、歯齦出血のために入院した。貧血はあるが、関節腫脹などの記載はない。上記の出血が続き12日目に衰弱により死亡した。血液検査はしていない。
- ◆ これは果たして血友病であろうか？ 再生不良性貧血やITPなど他の出血性疾患の可能性も否定できない。弘田氏も家族歴のないこと、幼少時に出血傾向のないこと、から典型的な血友病とは異なると考察している。

血友病の本邦第一例報告

- 明らかな遺伝性血友病を記載したのは明治35年の山下弁次郎である。
- 6歳の男子，3歳と5歳の時に軽微な外傷後の止血困難あり，家族歴に3名の男子の出血者ある。上唇の外傷後出血が続き顔面蒼白で入院，貧血あり，脈拍128/分。局所療法により止血。
- この症例は典型的な血友病と考えられる。

ヴィクトリア女王から
エリザベス女王へ

Queen Victoria
(1819-1901)



- Normal male
- Normal female
- Hemophiliac
- Carrier

ヴィクトリア女王 (1819年-1901年)



- ◆ 在位：1837年 - 1901年
- ◆ 在位は63年7か月にも及び、歴代イギリス国王の中でも最長である。

エリザベス女王、9月に歴代最長在位へ

英国のエリザベス女王は4月21日、89歳の誕生日を迎えた。

女王は1952年2月に王位を継承。81歳と246日となった2007年12月20日、植民地政策で大英帝国を繁栄させたヴィクトリア女王を抜いて**最高齢の君主**となった。

63年を超える在位期間も今年9月10日まで務めればヴィクトリア女王を抜いて歴代最長となる見通しである。

世界の君主では、タイのプミポン国王が在位69年で最長。エリザベス女王がこれに続いている。



Royal hemophiliaは 血友病AそれともB

- Royal Hemophiliaが血友病AであるかBであるかは研究者の興味の的であった。
- 所在が不明であったニコライ2世一家の遺骨が発見され、生存する血縁者のDNAとの比較で皇帝一家のものであることが証明された。
- 現在の英国エリザベス女王の夫であるエディンバラ公も血液を提供した（彼の祖母はニコライ2世の妻であるアレクサンドラ皇后の姉にあたる）。

2009年、最新のDNA解析技術の応用により

血友病Bであることが明らかにされた。

まとめ：血友病 (hemophilia)

1) 遺伝性疾患 (伴性劣性遺伝)

疾病遺伝子はX染色体上にある

→ 女性： $X^A X^a$ で発病しない

女性： $X^a X^a$ で発病する

男性： $X^a Y$ で発病する

→ ほとんどの患者は男性

2) 筋肉内・関節出血などを繰り返す

深部出血

3) 血友病には2種類ある

血友病 A : B = 5 : 1

4) 原因は凝固因子の欠乏である

血友病 A : 第VIII因子

5) 凝固因子の補充で出血を予防する

B : 第IX因子