

研究目的

血友病をはじめとする先天性凝固障害症は皮膚・粘膜の出血はもとより、関節、筋肉、その他、深部組織・臓器の出血を反復して身体機能障害を招きやすく、又、先天性血小板機能障害症および後天性の慢性血小板障害症は長期にわたり、皮膚・粘膜などよりの出血の反復に悩まされる。

本邦における先天性凝固障害症の実態は、1961年より1976年まで5年毎に把握されているが、血小板機能障害症の実態は明らかでない。

本研究班では、1) 血友病および血小板障害症の実態を調査し、それぞれの病型分類とその病態像を明らかにし、2) 凝固障害症および血小板障害症に対する治療基準の設定に関する検討を行なう。

成 績

1. 先天性凝固障害症および先天性血小板機能異常症の実態調査

全国の大学病院および病床数200以上の国、公、私立病院の内、児、外、整形、歯、口腔外科、中検など558部科にアンケート調査用紙(付表1および2)を郵送し、昭和30年より昭和55年12月月末までに観察した先天性凝固障害症ならびに先天性血小板機能異常症の実態を調査した。アンケート調査に対して、2月15日現在で、大学病院106/213、国公立病院84/170、その他81/175、計271/558部科(48%)の回答を得た。

この資料にもとづいた先天性凝固障害症の観察例は、血友病A 2279例(死亡100例、以下()は死亡数)、血友病B 440例(21)、女性血友病A 7例、女性血友病B 1例、血友病AB 3例、第V因子と第Ⅷ因子の合併欠乏症9例、von Willebrand病442例(5)、無フィブリノゲン血症30例(3)、異常フィブリノゲン血症18例、第V因子欠乏症20例、第Ⅷ因子欠乏症13例(1)、第X因子欠乏症7例、第Ⅺ因子欠乏症11例(1)、第Ⅻ因子欠乏症10例(1)、第Ⅻ因子欠乏症20例、その他、5例計3315(136)例であった(分担研究報告、福井の表1および2)。又、先天性血小板機能異常症は血小板無力症157例、Bernard-Soulier症候群28例、血小板放出異常症17例、病型不明11例、計213名が集計された(安永の表1)。

2. 血友病の病態に関する検討

宮崎は13例の血友病患児の免疫機能について検討した。血清免疫グロブリン、各種抗原による遅延型過敏皮膚反応、リンパ球の³H-thymidineの摂取率、好中球のsuperoxide産生能、遊走能および貧食能とC₃、C₄、CH₅₀などの補体価は1例の好中球遊走能ならびに貧食能の低下例をのぞいて他はすべて正常域にあることを観察した。

血友病AおよびBは凝血学的ならびに臨床的に軽、中、重症型に分類されてきたが、神谷は血友病Bの重症型(第Ⅸ因子活性<%)について、牛脳プロトロンビン時間ならびに第Ⅸ因子抑制物質中和能(第Ⅸ因子抗原)を検索して血友病Bには第Ⅸ因子抗原のないB⁻病型、低下するB^R病型、正常なB⁺病型と、B⁺病型で且つ、牛脳プロトロンビン時間の延長するB_M病型の4型が

存在することを報告した。

3. 出血管理

血友病患者の出血治療は補充療法の進歩により比較的容易となり外科的手術も積極的に行うようになったが、反面、第Ⅷ又は第Ⅸ因子抑制物質の発生もみられ、この場合、出血治療は甚だ困難である。最近、抑制物質を迂回して止血をはかることを目的とした凝固因子製剤が開発されてきた。

i. 第Ⅷ因子抑制物質迂回製剤の検討

安部は第Ⅷ因子抑制物質迂回製剤である FEIBA および Autoplex 剤の作用機転を明らかにする目的で、AT-Ⅲ、同種抗体（第Ⅴ、ⅧおよびⅨ因子抑制物質血漿）および異種抗体（抗ヒト第Ⅱ、Ⅶ、および第Ⅸ因子家兔血清）の両製剤の凝固活性に及ぼす影響を検索した。両製剤の第Ⅷ因子迂回作用はAT-Ⅲで抑制されるもので、FEIBA剤は第Ⅴ因子と、一方、Autoplex は第Ⅸ因子と関連すると思われる成績を得た。

ii. 等Ⅷ因子抑制物質発生例の外科的手術

福井は高力価の第Ⅷ因子抑制物質を有する血友病Aの右大腿慢性囊腫様血腫を摘出した1例の経験をのべた。術前に血漿交換を行って抑制物質力価を半減せしめ、更に大量の濃縮第Ⅷ因子剤（術当日500単位/vialを82vials）で中和かつ、血中第Ⅷ因子活性を25%以上に上昇せしめて、術後5日まで同剤で止血管理しえたが、6日後より抑制物質の急上昇と、一過性の溶血性貧血がみとめられた。前者には抑制物質迂回の目的で第Ⅸ因子製剤（Konyne）を10日間投与し、後出血なく抜糸しえた。後者は濃縮第Ⅷ因子製剤中に含まれる抗-B凝集素によるものと考えられたが、ステロイド剤の投与で回復した。

iii. 第Ⅸ因子抑制物質発生例

吉岡は第Ⅸ因子抑制物質の発生した6才の血友病B症例を経験した。本例は過去の出血症状に対して、第Ⅸ因子製剤（PPSB）計6000単位の輸注をうけていた。第Ⅸ因子抑制物質はIgG分画に属し、その作用は即効的であることを認めた。

iv. 家庭治療

関節症状の進展を防止するには出血の早期に補充療法を行うことが重要であるが、このため、家庭輸注の必要性が患者、家族より要望されている。

三間屋は21患児に試み、2例の中断例をのぞき、他は6カ月以上継続中であり、出血回数の減少、学校欠席日数の減少、関節障害の改善効果のあることを認めている。

山田は指導下に家庭輸注を行った45例について実態を調査し、注射手技者は母親27例（対象例は幼、学童24例、中、高生3例）、父親1例、本人9例、兄1例、近医9例で、又、出血がみられなくても予防的に週2～3回家庭注射をしているものは19例あったとのべている。又、血友病の

出血管理は血液専門家、内科、小児科医を中心として、これに各種専門分野の協力体制のもとに包括医療 (comprehensive care of hemophilia) の運営がのぞましいとして、その体制をとりつつあることをのべた。

長尾は家庭治療の実態と問題点を知るため、本邦における代表的な血友病治療機関25施設にアンケート調査を行い、22施設より回答を得たが、家庭治療を実施中であるのは11施設で、1施設はかつて実施していたが中止し、2施設は将来とも行う予定はなく、8施設は将来行う用意があるとの解答であったという。22施設の血友病観察患者数は1158人で、家庭治療をうけているのは123人(11%)であるが、家庭治療を行っている11施設の患者総数は825人でうち15%が家庭治療をうけている。欧米の8~61%(平均27%)に比較するとやや低い。家庭治療により血液製剤の使用量が増加したもの61%、減少したもの36%で、関節障害の防止効果の反面、副作用に対する不安を指摘する患者もある。蕁麻疹8例、腰痛、咳、胸内苦悶などの副作用が報告されたという。

考 察

1. 全国実態調査

現在のところアンケート回収率は48%であるが、先天性凝固障害症は血友病A 2279例、血友病B 440例、von Willebrand病 442例、その他154例、計3315例で、又、先天性血小板機能異常症は213例把握された。1976年の吉田の調査では血友病A 2129例、血友病B 431例、von Willebrand病 284例、その他180例、計3024例、又、血小板機能異常症は158例であり、今回のそれは約10%の増加がみられるが、前回は回答を得たが今回は未回答の施設もあり、再度、調査を依頼中である。

2. 血友病の病態

従来、血友病の病態は止血学的観点よりとらえられてきたが、今回、免疫機能について検索したところ、感染のない時期では各種の免疫能は正常域であるとの知見が得られた。検索例数を重ねるとともに出血時における動態との関係についての検討がのぞまれる。

近年、先天性凝固障害症はそれぞれの凝固因子蛋白の欠如ないし低下するもの他に、分子構造の異常にもとづくと考えられる病型の存在することが知られるようになった。第IX因子活性の欠乏する血友病Bにも、第IX因子抗原の存在する病型があり、この病型にも更に牛脳組織トロンボプラスチンに対する反応性のおそい B_M と正常な B^+ の2種の分子異常症の存在することが明らかにされた。

3. 出血管理

第VIIIあるいは第IX因子濃縮製剤の普及により、出血治療は比較的容易となったが、これら因子に対する抑制物質発生の例の治療は容易でない。かかる患者の場合、血漿交換、大量の第VIII因子製

剤の投与などが行われてきたが、必ずしも満足すべき成果が得られるとはいいがたい。最近、第Ⅷ因子抑制物質迂回剤として、第Ⅷ、ⅨおよびⅩ因子の活性型を含む濃縮プロトロンビン複合体製剤（濃縮第Ⅸ因子製剤）が使用されるようになったが、その作用機序、有効成分の本態は明らかでない。今回、濃縮プロトロンビン複合体製剤である FEIBA 剤および Autoplex 剤の第Ⅷ因子抑制物質迂回作用を検討し、FEIBA 剤は第Ⅴ因子と、Autoplex 剤は第Ⅸ因子と関連するとの成績が得られたが、更に凝血学的ならびに免疫学的の検索が進められるべきと考える。

高力価の第Ⅷ因子抑制物質を有する血友病 A 患者の右大腿筋血腫を、血漿交換ならびに大量の第Ⅷ因子剤を輸注して第Ⅷ因子抑制物質を中和しながら摘出術を行った 1 例では輸注 6 日後、第Ⅷ因子抑制物質力価の急上昇と溶血性貧血を合併した。前者は抑制物質を迂回する目的で濃縮第Ⅸ因子剤を用い、後者にはステロイド剤を用いて治癒した。このような経験から、抑制物質を有する患者の手術は出来るだけ抑制物質の低値の時点で行うことが望ましく、又、第Ⅷ因子製剤は血液型の異った人からのプールした血漿より作成されるため、大量を使用する場合、製剤中の抗 A 或いは抗 B 凝集素により、溶血がおこることも注意すべきで、同一血液型より作成した濃縮第Ⅷ因子製剤の供給体制の確立も望まれるところである。

血友病 A の場合と同様に血友病 B でも輸注の反復により第Ⅸ因子抑制物質の発生することが知られているが、その頻度は本邦では比較的少なく 5/440 例 (1.1%) である。今回、第Ⅸ因子抑制物質の発生した血友病 B の 1 例で、抑制物質の作用は即効性で、この点、第Ⅷ因子抑制物質の遅効性であるのとは異なっていることが示された。

血友病の出血、ことに関節出血は反復することにより漸次身体機能障害を招くにいたるが、従って早期より補充療法により止血をはかることが大切であり、この目的で、家庭輸注或いは予防的に定期的輸注を行うことの有用性が欧米でみとめられつつあるが、本邦でも数年前より、数施設で試みられはじめ、現在 11 施設で実施され、その患者数は 123/825 人 (15%) であることが明らかにされた。これらの症例は専門医の指導、訓練およびチェックのもとに実施されており、患者は出血に対する不安感より開放され、出血頻度、欠席日数の減少などの利点があげられるが、注射回数増加、副作用に対する不安感もあり、又、輸注製剤の供給、保険の取りあつかい方、法律問題など諸種の問題点もあり、更に特定機関での慎重な観察と、医療機関のみならず行政上の観点よりの検討が望まれる。

血友病調査力一ド 昭和55年度 (血友病類縁の先天性凝固障害症, い) (ウイレルブランド病も御記入下さい)

秘

調査機関		診療科		記載者氏名	
ふりがな	生年月日	病名	初診	最終観察
患者名	男 明・大・昭	年 月 日	年 月
現住所	府 市 区	町 村	初発症状:	初診	最終観察
転居	死亡 不明	死亡年月日 昭和	初発年齢: 才	昭和	昭和
転居	死亡 不明	死亡時年齢 才	不明	死 因	
主要検査所見 (採血検査所見)	I. 血友病 A 第Ⅳ因子活性 % 第Ⅳ因子抑制物質活性 U/ml (法) その他の異常所見 肝障害の既往 有 無				
	II. 血友病 B 第Ⅳ因子活性 % 第Ⅳ因子抗原量 % 第Ⅳ因子抑制物質活性 U/ml (法) その他の異常所見 肝障害の既往 有 無				
経過	III. その他の先天性凝固因子欠乏又は異常症 欠陥因子活性 % 抗原量 % その他の異常所見				
	IV. ウイレルブランド病又は類縁疾患 出血時間 分 第Ⅳ因子活性 % 第Ⅳ因子関連抗原量 % ウイレルブランド因子活性 % リストセチン凝集 正常 低下 欠如 その他の異常所見				
遺 伝 型	1. 伴性劣性		3. 単独散発 (本人のみ)		4. 血族結婚
	5. 常染色体性劣性		6. 常染色体性優性		7. その他
					8. 不明

先天性血小板機能異常症調査カード

昭和55年度

秘

調査機関		診療科		記載者氏名	
ふりがな		生年月日		病名	
患者名		男 女		年 月 日	
町		初発症状:		初診	
区		初発年齢:		年 月 日	
市		才		不明	
府		死亡年月日		昭和	
県		死亡時年齢		年 月 日	
死亡		才		死	
不明		不詳		因	
転居		才		不明	
主要検査所見		分		血小板凝集	
出血時間		/min		ADP	
血小板数		(正・大・型)		(正・減・欠)	
血小板形態		(正・減・欠)		(正・減・欠)	
血餅退縮		(正・減・欠)		(正・減・欠)	
血小板ガラス粘着		(正・減・欠)		(正・減・欠)	
その他の所見		ウシフィブリノゲン剤		(正・減・欠)	
		トロンピン		(正・減・欠)	
		アドレナリン		(正・減・欠)	
		その他			
伝		1. 伴性劣性		3. 単独散発 (本人のみ)	
遺		2. 複数散発 (同胞出現)		4. 血族結婚	
型		5. 常染色体性劣性		7. その他	
		6. 常染色体性優性		8. 不明	



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



研究目的

血友病をはじめとする先天性凝固障害症は皮膚・粘膜の出血はもとより、関節、筋肉、その他、深部組織・臓器の出血を反復して身体機能障害を招きやすく、又、先天性血小板機能障害症および後天性の慢性血小板障害症は長期にわたり、皮膚・粘膜などよりの出血の反復に悩まされる。

本邦における先天性凝固障害症の実態は、1961年より1976年まで5年毎に把握されているが、血小板機能障害症の実態は明らかでない。

本研究班では、1)血友病および血小板障害症の実態を調査し、それぞれの病型分類とその病態像を明らかにし、2)凝固障害症および血小板障害症に対する治療基準の設定に関する検討を行なう。