小児血友病の療育と出血管理に関する研究

分担研究者
奈良医大小児科　福井　弘
研究協力者
帝京大学内科　安部　英
神奈川こども医療センター血液科　長尾　大
神奈川こども医療センター整形外科　井沢　淑郎
聖マリアンナ大学小児科　山田　兼雄
国立大阪病院小児科　吉岡　慶一郎
奈良医大整形外科　増原　建二
九大小児科　宮崎　澄雄

「研究目的」

血友病患児は乳幼児期より反復する関節内、筋肉、その他深部臓器、組織の出血により、漸次、身体機能障害が増強し、日常生活及び教育について制約をうけがちである。本症が遺伝的疾患であることとあいまって、本研究班では、1.遺伝カウンセリング　2.身体障害と心理発達、教育状況の実態　3.血友病性関節症進展の防止及びリハビリテーション　4.出血管理の課題を中心に研究を行うことを目的とした。

「成　績」

1. 血友病の遺伝カウンセリング

血友病遺伝相談の中心は保因者診断ならびに保因者の結婚、妊娠にかかわる問題であることから、吉岡は保因者の妊娠例について問題点を検討した。

i　すでに保因者であると診断されていた妊婦7例は遺伝相談の結果、妊娠継続2例（うち1例は女児出産）、羊水検査による性別判定を行い2例中1例は46XXで女児出産、1例は46XYで希望により人工妊娠中絶施行、羊水診断を行うことなく人工妊娠中絶を施行したもの2例、自然流産1例であった。

ii　未だ保因者検査を行っていなかった血友病家系中の妊婦3例については、妊娠中、第Ⅷ因子活性及び第Ⅷ因子関連抗原がともに増加するため正確な保因者診断を行いえないという説明のもとに、妊娠継続したもの2例（1例は健康男児、1例は女児出産）、他の1例は人工妊娠中絶を行った。この例はその后、非妊娠時の検索で非保因者と診断した。

iii　血友病患者の妻の妊娠2例については、ともにすでに男児があったため、今回は人工妊娠中絶をしたもの1例、46XXのため人工妊娠中絶をしたもの1例であったとの成績を報告した。

2. 血友病患児の体育と心理不適応

永峰は関東地区及び関西地区における小学1～4年の血友病患児34例について、体育参加状況と鈴本のself differential scaleで自己概念の適応度を調査した。鉄棒、とび箱をのぞい

て大体参加しているが、参加していないものは全種目に参加していないという。自己概念の適応度調査では不適応児が多く、これは出血回数及び学校におけるトラブルとある程度関連性を有していることを指摘した。

3. 血友病性関節症のリハビリテーション

井沢は血友病性関節症に対する装具療法の検討を行った。装着２１例中１日全面装着は１２例（５７.１％）であった。装着していないものの忌避理由は装具の重量よりも動きにくい、恰好が悪いなどの機能的及び外見的な問題が主であるという。装具着用と効果については全面装着群が１６関節中９関節、部分的装着群１３関節中４関節が完全な止血効果を得ているが、学校での体育参加は全面装着群６１％、部分装着群８３.３％で、又、これら参加者の９０％は種目により制限をうけているが、学校側の確たる基準は見当らないとのべている。

増原は血友病関節症は年令の進行とともに多発性となるが、強度の機能障害を呈し、日常生活に支障をきたした成人血友病患者に２関節（膝、足）同時に人工関節置換術を行ない、社会復帰しえた２症例を報告した。

4. 出血管理

i 家庭内注射療法　宮崎は第１年度本研究班で報告された実施条件に準じて、遠隔地に住み、通院困難で且つ関節出血の頻発する４症例に第Ⅷ因子剤（クリオプレチピテート剤）による家庭内療法を実施し、出血回数、学校欠席日数の減少する傾向を認めた。又、山田は昨年にひきつづき本療法を推進し、２年以上観察出来た１０例の実施状況をまとめ、１）年間の出血頻度は１年目と２年目では変化がない　２）実施頻度は増加傾向にある。　３）欠席日数が減少する例が多いなでの成績を示した。

ii 高力価濃縮第Ⅷ因子剤の臨床効果　第Ⅷ因子濃縮剤（第Ⅷ因子活性２５～５０ U/mℓ）の止血効果が検討された。福井は６例の血尿発作に対し、濃縮剤５０ U/kg を投与して血中第Ⅷ因子レベルを１００％に上昇せしめると、２４時間内に止血するが、７２時間后に再出血する例があり、従って、４８時間間隔で２回投与することが望ましいとのべている。吉岡は６例の抜歯に際し、濃縮第Ⅷ因子剤を１回注入し、第Ⅷ因子活性を１００％前后に上昇せしめると、乳歯では数本同時に抜歯しても術后出血は全くないことを、又、成人の永久歯数本抜歯の際は術后２－５日に小血腫がみられるが、再輸注で容易に止血しうることを観察した。又、福井は比較的低力価の第Ⅷ因子抑制物質（＜５ U/mℓ）を有する４例の血友病Ａの腹腔内血腫、　部血腫、口唇血腫及び血尿に対し、それぞれ第Ⅷ因子濃縮剤の投与で止血せしめ得たが、その際、１ U/mℓ の抑制物質を中和するには約２ U/mℓ の第Ⅷ因子濃縮剤の投与が必要であることを報告した。

iii 血友病の頭蓋内出血　長尾は観察中の血友病２３２名中頭蓋内出血を呈した２４例の統計的観察と、この他に中枢神経症状を呈したが、諸種の検査で出血を確認しえなかった３症例の臨床

像について報告した。吉岡も血友病１４５例（Ａ１３２例、Ｂ１３例）中、頭蓋内出血は２３例（Ａ２１例、Ｂ２例）であったとのべ、第Ⅸ因子濃縮剤の補充療法下に脳内血腫を摘出し、治癒せしめえた血友病Ｂの１例を報告した。

5. 血友病類縁疾患

山田は Von Willebrand 病 27例について第Ⅷ因子関連抗原（$Ⅷ_{AGN}$）と第Ⅷ因子活性（$Ⅷ_{AHF}$）の関係を検討し、$Ⅷ_{AGN}$、$Ⅷ_{AHF}$ ともに低下するもの１６例、$Ⅷ_{AGN}$ 正常で$Ⅷ_{AHF}$ 低下５例、$Ⅷ_{AGN}$、$Ⅷ_{AHF}$ ともに正常なもの５例であったとしている。いづれの症例も Von Willebrand 因子活性は低下していたが、血小板粘着能は半数が正常で、又、リストセチン凝集は２例を除いて低下していたとのべている。安部は先天性血小板機能異常症の代表的病型である血小板無力症の１例について電顕的観察を行い、微小管、Surface connected system , dense tubular system, グリコゲン蓄積状態などに異常がみられることを報告した。

「総括及び考案」

小児血友病の療育と出血管理の課題のもとに第１年度にひきつづき、1.遺伝カウンセリング、2.身体障害と心理発達、教育の実態、3.リハビリテーション、4.出血管理を中心に研究した。

遺伝カウンセリングについて第１年度は保因者診断を中心に検討され、正確な家族歴聴取とより確実な保因者診断法の研究、遺伝相談センター医と保因者相談女性の接触する最適年令、保因者と診断した人に対するカウンセリングのあり方などが問題点として挙げられたが、今回は保因者の妊娠にかかわる相談を中心に検討がなされた。保因者が妊娠した場合、第Ⅷ因子活性及び第Ⅷ因子関連抗原量はともに増加するため妊娠時の保因者診断は困難であり、保因者診断は妊娠前に行うことがのぞましいと考えられた。保因者診断が既になされている場合、本疾患の遺伝性の充分な説明とその理解のもとに妊娠継続か否か、本人及び家族の意志によって決定されるが、その一前提として羊水診断がとりあげられる。施行した２例中１例は４６ＸＹで希望により人工妊娠中絶を行ったという。又、血友病患者の妻の妊娠相談では、男児は正常で、女児はすべて保因者という法則についての説明により、実際例２例ではともにすでに男児があったことから、人工妊娠中絶１例、羊水診断で４６ＸＸのため人工妊娠中絶を行ったもの１例であったという。

これらの結果は血友病遺伝相談の形式と質が配偶形式と血友病発生頻度へ与える影響を充分考慮して行うべきであることを示唆している。

昨年度、永峰は血友病患児は刃物に対する不安傾向が高いこと、親に服従傾向をもつ自己像のものが多いことをのべたが、今回、Self differential scale（鈴木）を使用し、現実像と理想像の差を調査したところ血友病児は不適応度と出血回数及び学校におけるトラブルのあるものとはある程度相関することを指摘した。

血友病性関節症の治療は補充療法と整形外科的治療、ことにリハビリテーションが主体をなすが、

日常生活及び学校生活を安定ならしめるには装具療法が重要である。装具装着初期における十分な指導により長期間出血発作なく行動しうることが確められたが、装具を忌避する患児も多く、装具の軽量化、機能化につとめることが必要と考えられた。

血友病患児の反復出血について、早期に適切な補充療法を行うことが重要であるが、昨年度より、専門医の指導、訓練下に家庭内輸注を行うことが2機関で試みられ、本年度は更に1機関で行われた。本法の利点として患者家族が出血に対する不安感より解放され、出血頻度、欠席日数の減少があげられるが、一方、注射回数の増加する傾向も認められた。副作用、法律問題と併せて、更に長期的かつ慎重な検討が必要と思われる。

血友病の出血治療には従来、Cohn分画Ⅰ、クリオプレチピテート剤が使用されてきたが、これら製剤の第Ⅷ因子活性は2－3U/mℓで、フイブリノゲン、第XIII因子も多量含有しているため、血中レベルを50%以上に上昇せしめるには一定の制約があった。研究班では昨年度より、より高度に濃縮された第Ⅷ因子剤（25－50U/mℓ）の臨床止血効果を検討してきた。本剤の使用により患者の血中第Ⅷ因子活性を正常人と同様に100%前后に上昇、維持することが可能である。本剤50U/kgを1回輸注し、第Ⅷ因子活性を100%に上昇せしめると血尿、抜歯に際しては少くも48時間再輸注を要しないことが確かめられた。

人工関節置換術も創傷治癒まで1日1回輸注で充分であった。又、低力価の第Ⅷ因子抑制物質を有する血友病患児の出血に対し、本剤により抑制物質を中和し、かつ、有効な止血レベルを保持して止血せしめうることも報告された。今后、更に症例を重ねて検討し、濃縮第Ⅷ因子剤の適応出血及び効果的な使用法の基準化を急ぐ必要があると考える。

血友病遺伝相談の問題点

―妊婦相談を中心として―

奈良県立医科大学小児科　福井　弘
吉岡　章
国立大阪病院小児科　吉岡　慶一郎

1. 目　的

血友病の発生予防上遺伝相談（Genetic counselling）は重要であり、その実際と問題点を指摘してきた。今回、血友病遺伝相談例のうち妊婦に関する12例についてその問題点を検討した。

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」

血友病患児は乳幼児期より反復する関節内、筋肉、その他深部臓器、組織の出血により、漸次、身体機能障害が増強し、日常生活及び教育について制約をうけがちである。本症が遺伝的疾患であることとあいまって、本研究班では、1.遺伝カウンセリング 2.身体障害と心理発達、教育状況の実態 3.血友病性関節症進展の防止及びリハビリテーション 4.出血管理の課題を中心に研究を行うことを目的とした。