

研究目的

わが国における血友病および類縁疾患の実態は1961年より5年毎に把握され、1976年では血友病A 2129例、血友病B 431例、その他464例計3024例、又、先天性血小板機能異常症は162例が把握されている。

本研究班ではその後の

- 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

全国の大学病院の診療科 213, 200床以上の主要病院 300, 199床以下の主要病院50の計 563機関にアンケート方式で、昭和30年より昭和55年12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。56年2月15日までに回答(48%)のあった資料については第1年度に中間報告した。その後、未回答の機関に再度依頼し、432機関(77.3%)よりの回答を得た。調査で得られた先天性凝固障害症の観察数は血友病A 2310例(死亡122例)、〔以下()は死亡数〕、血友病B 45(26)例、女性血友病A 8例、女性血友病B 1例、血友病A B 4例、第V因子と第Ⅷ因子の合併欠乏症 9例、ウィルブランド病 446(4)例、無フィブリノゲン血症 20(3)例、異常フィブリノゲン血症 28(1)例、第V因子欠乏症 22(2)例、第Ⅷ因子欠乏症 16(2)例、第X因子欠乏症 7例、第Ⅸ因子欠乏症 11(1)例、第Ⅺ因子欠乏症 12(1)例、第Ⅻ因子欠乏症 20例その他 8例の計 3364(160)例であった。これら観察症例の地域別数は表1及び2に、現在年令と初診年令は表3、症状初発年令と初発出血症状は表4、死因及び死亡時年令は表5に示す如くであった。

又、先天性血小板機能異常症は血小板無力症 160例、Bernard-Soulier 症候群 28例、血小板放出異常症 19例、病型不明 11例の計 218例(男 106, 女 112例, 死亡例 13例)であった。

2. 血友病の病態に関する検討

i) 遺伝 血友病は伴性劣性遺伝性出血性疾患であるが、神谷は血友病Aに同じく伴性劣性遺伝の、Duchene型筋ジストロフィー(DMD)を合併した1家系を観察した。この家系は血友病A患者10名のうち3名がDMD症を合併しており、家系内女子2名は血友病AとDMDの両形質のdefinite carrierで、血友病Aのみのdefinite carrierは5名であり、X染色体上の形質間の連鎖性検定(Smithら)では血友病AとDMDの遺伝子地図上の座位は比較的近距离であるという。

ii) 重篤症状 補充療法の発達により出血管理は比較的容易となったが、頭蓋内出血は依然として死因として重要な合併症であり、又、反復しやすく、後遺症をのこすことも少なくない。三間屋は観察中の血友病患者58名中9名(15.5%)に頭蓋内出血15発作が出現し、初回の発作の55%は1才以下で、且つ再出血しやすいこと、又、片麻痺、脳水腫、てんかん、精神発達遅延などの後遺症が約半数にみられることを報告した。

福井は第Ⅸ因子抑制物質の存在している血友病A患者が過去2年間に4回の頭蓋内血腫を反復し、

活性型及び非活性型の第Ⅸ因子濃縮剤の投与によりそれぞれ治癒せしめえた1例をのべた。

消化管出血は年長になり出現しやすいが、安部は血友病患者91名中7例(7.7%)に消化性潰瘍の存在することを観察し、これらは消化管出血を主症状とし、反復しやすいので、血友病患者の消化性潰瘍は補充療法により出血管理を行うとともに、潰瘍の治療を長期継続する必要性を強調した。

iii)肝炎 補充療法に際し、留意すべき重要な副作用ないし合併症は肝炎、第Ⅷ(K)因子抑制物質の発生、高フィブリノゲン血症及び溶血である。吉岡は血友病患者におけるA型およびB型肝炎ウィルスマーカーについて検討し、40症例中、HA抗体保有率は39%、HBs抗体保有率は90.9%で、血友病以外の対象児それぞれ5.6%に比し有意に高値であり、且つ又、HBs抗原陽性率は7.5%である成績を得た。又、濃縮第Ⅷ因子剤10ロット中、HA抗体およびHBs抗体はすべて陽性であり、第Ⅸ因子濃縮剤ではHA抗体は含有されていなかったがHBs抗体は陽性である知見をのべた。

iv)第Ⅸ因子抑制物質の免疫学的性状 第Ⅷ又は第Ⅸ因子抑制物質はそれぞれの因子に対する同種抗体であるがその反応は非沈降性である。長尾は第Ⅸ因子抑制物質発症症例に第Ⅸ因子濃縮剤を投与した際、免疫複合体の生ずることを異種抗第Ⅸ因子抗体(沈降性)を用いて証明し、更に抗ヒトIgG、IgM、IgA抗体による吸収試験で、第Ⅸ因子抑制物質はIgGに属するが、そのlight chainはλが主体であるがK型も含みポリクロナールであることを見出した。

3 家庭治療

宮崎は遠隔地の血友病患者6例の数年間にわたる家庭注射法の成績についてのべた。

山田は家庭注射療法に際しての両親、患者の教育、及び記録法などに関する指針案を作成し、これについての現在までの経験を報告した。

考 察

1 全国実態調査

第1年度に実施したアンケート方式による回答率は最終的に432/563機関(77.3%)で、過去25年間に観察した先天性凝固障害症は血友病A 2310例(死亡122)、血友病B 445(26)例、von Willebrand病 446(4)例、その他163例計2364(160)例であった。1961年より5年毎に把握されてきた生存患者数は表6の如くである。又、血小板機能異常症は1976年付けの162例より56例増加し218例(死亡13例)が把握された。

2 血友病の病態

血友病と同様の伴性劣性遺伝性疾患である色盲、G6PD欠損症が合併しうることはよく知られていたが今回、Duchenne型筋ジストロフィー症の合併した1家系が見出されたが遺伝的見地より重要な報告と思われる。

血友病の症状のうち、頭蓋内出血は生命に直接影響する重要な症状であるが、補充療法により止血しえても諸種の後遺症をのこしやすいことが報告され、今後、更に観察を継続し、それらの対策を講ずる必要性が痛感された。血友病患者の出血に対して行われる第Ⅷ因子補充療法で最も留意すべき副作用ないし、合併症は肝炎と第Ⅷ(K)因子抑制物質の発生である。肝炎についてはB型肝炎のみならずA型および非A、非B肝炎の存在が目されているが、今回、1機関の調査でHA抗体保有率が約40

%、HBs 抗体が90.9%であったとの成績がのべられた。肝炎および抑制物質の発生の頻度およびそれらの対策については第3年度の主要課題としてとりあげる予定である。

3 家庭治療

患者の出血に対し、早期より補充療法により止血をはかる目的で、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は欧米では十年前より認められ、わが国でも数施設で試みられているが、副作用に対する不安感、輸注剤の供給、保険の取り扱い方、法律問題などの未解決の諸問題が存在する。

家庭注射治療の実施にあたっては、患者、両親への教育、専門医ならびに医療機関との密接な関係は必須であり、このための試案が提示されたが、今後さらに慎重に検討をすすめた。

表1 先天性凝固障害症 生存患者 地域別数

疾患 地域	症種															計				
	血友病 A	血友病 B	女性血友病 A	女性血友病 B	血友病 A B	V + VIII 因子欠	ウイレブランド病	無ファイブリノゲン血症	異常ファイブリノゲン血症	第II因子欠乏症	第V因子欠乏症	第VII因子欠乏症	第X因子欠乏症	第XI因子欠乏症	第XII因子欠乏症		第XIII因子欠乏症	高分子キニノゲン欠乏症	プレカリクレイン欠乏症	α_2 プラスミン・インヒビター欠乏症
北海道	130	27	1				9					3	1							
青森	29	14			1		6													
岩手	11	2			1		4													
宮城	90	10					39													
秋田	10	1					1							1						
山形	19	1												2						
福島	26	3	1				12	1												
茨城	31	3					3													
栃木	23	4					4													
群馬	35	4		1			8													
埼玉	65	13					3	1												
千葉	34	3					2					1								
東京都	197	41				1	32	2	1	4						1	1			
神奈川県	159	26			1		23	1								3				
新潟	62	7					9	2				1								
富山	21	4	1				1													
石川	13	3					1													
福井	14	5					1	1												
山梨	5	1					1													
長野	20		1		1		3		4											
岐阜	35	6					9	1				2								
静岡県	51	15	1				7													
愛知県	211	39	1			8	54	2	2	3				1	1	3				
三重	45	19	1				26	3		4										
滋賀	27	6					3	1												
京都	73	12	1				6				1	2								
大阪	183	39					58	1		2	1		2							
兵庫	96	27					19	2			2				1	2				
奈良	44	7					15			1				2		1				3
和歌山	10	2					5													
鳥取	7	3					3	4									5			
島根	14	1					3	1			1								1	
岡山	34	8					8	3				1				1	2			
広島	40	11					13				1		1							
山口	29	2																		
徳島	32	7					15	10		2					1					
香川	22	2					4										1			
愛媛	29	3		1			15	1							3					
高知	4	4					3													
福岡	99	19					8			1	1				3	2				
佐賀	14	2												1		1				
長崎	41	3					3			1						2				
熊本	7	2														2				
大分	12	1												1						
宮崎	8	4					1													
鹿児島	11	1					1													
沖縄	16											1								1
全国	2188	419	8	2	4	9	441	27	17	0	20	14	7	10	10	20	4	0	4	3204

表2 先天性凝固障害症 死亡患者数

地域	疾患	計																	
		血友病 A	血友病 B	女性血友病 A	女性血友病 B	血友病 A B	V+Ⅷ因子欠	ウイレブランド病	無フィブリノゲン血症	異常フィブリノゲン血症	第Ⅱ因子欠乏症	第Ⅴ因子欠乏症	第Ⅶ因子欠乏症	第Ⅹ因子欠乏症	第Ⅺ因子欠乏症	第Ⅻ因子欠乏症	高分子キニノゲン欠乏症	プレカリクレイ	α ₂ プラスミン・インヒビター欠乏症
北海道 青森 岩手 宮城 秋田 山形 福島	森田	15	4																
	手塚	1																	
	宮田	7	2																
	山形	1													1				
茨城県 栃木 群馬 埼玉 千葉 東京都 神奈川県	城木																		
	馬場	1																	
	玉川	2																	
	東京		1																
新潟県 富山 石川 福井 山梨 長野 岐阜 静岡県 愛知県 三重県	川口	5	1					1											
	山形	4																	
	福井	6																	
	山梨	1																	
静岡県 岐阜 長野 山梨 山形 福島 茨城県 栃木 群馬 埼玉県 東京都 神奈川県	井川	3											1						
	野島	1																	
	静岡	2												1					
	愛知	4	1																
滋賀県 京都 大阪 兵庫県 奈良 和歌山 鳥取 島根 岡山 広島 山口 徳島 香川県 愛媛 高知県	知重	14	5				2	1						1					
	重	2	4																
	京都	5	1																
	兵庫	6	1																
和歌山 鳥取 島根 岡山 広島 山口 徳島 香川県 愛媛 高知県	山形	1	1																
	鳥取							1											
	岡山	1																	
	山口	2													1				
徳島 香川県 愛媛 高知県	島川	4							1										
	川	1																	
	媛	1	1																
	知	1																	
福岡 佐賀 長崎 熊本 大分 宮崎 鹿児島 沖縄	岡	4	1					1											
	佐	1																	
	長							1											
	大分	1																	
全国	122	26	0	0	0	0	4	3	1	0	2	2	0	1	1	0	0	0	160

表3 現在年令

疾患	年令群										計
	<1	5	10	15	18	20	30	40	50	>50	
血友病 A	10	259	354	381	192	106	413	277	121	75	2188
血友病 B	1	36	78	67	33	23	86	57	23	15	419
女性血友病 A			2	1	1		1	2	1		8
女性血友病 B			1		1						2
血友病 A B			1			1		1		1	4
V + VIII 因子欠乏症				1		1	3	1	1	2	9
ウイレブランド病	1	29	76	69	40	17	77	82	35	15	441
無フィブリノゲン血症		3	8	5	5		5	1			27
異常フィブリノゲン血症					1				9	7	17
第 V 因子欠乏症		1	4	2		2	9	2			20
第 VII 因子欠乏症			1			2	6	3	1	1	14
第 X 因子欠乏症				1		1	3		2		7
第 XI 因子欠乏症		1		1			5	1	1	1	10
第 XII 因子欠乏症					1		2	2	3	2	10
第 XIII 因子欠乏症		2	3	5		2	2	2	4		20
高分子キヌノゲン欠乏症								1	1	2	4
α_2 プラスミン・インヒビター欠乏症	1	1	1				1				4

初診時年令

疾患	年令群										計
	<1	5	10	15	20	30	40	50	>50	不詳	
血友病 A	220	645	325	228	219	253	94	47	33	124	2188
血友病 B	45	115	77	42	34	49	20	9	7	21	419
女性血友病 A		1	2	2		2	1				8
女性血友病 B		1	1								2
血友病 A B		1		1		2					4
V + VIII 因子欠乏症		1	1		3	1			1	2	9
ウイレブランド病	13	105	94	43	34	77	39	14	7	15	441
無フィブリノゲン血症	8	8	7	3	1						27
異常フィブリノゲン血症			1			6	3	5	1	1	17
第 V 因子欠乏症	2	4	7		2	3	1			1	20
第 VII 因子欠乏症		1		2	3	4	1	1	1	1	14
第 X 因子欠乏症			2	1	2	1		1			7
第 XI 因子欠乏症		1	3	1	2		2		1		10
第 XII 因子欠乏症					3	2	1	3	1		10
第 XIII 因子欠乏症	1	3	8		3	3	2				20
高分子キヌノゲン欠乏症							1		2	1	4
α_2 プラスミン・インヒビター欠乏症	1	2				1					4

表4 症状初発年齢

疾患	年令群	新生児期	1M	1	4	7	10	不詳		計
		11M	3	6	9	14	>15			
血友病 A		46	449	718	184	68	69	59	595	2188
血友病 B		6	87	125	38	16	19	113	10	419
女性血友病 A			5	2				1		8
女性血友病 B			2							2
血友病 A B					4					4
V + VIII 因子欠乏症			1	1		1	1	1	4	9
ウイレブランド病		4	24	241	143	9	6	2	12	441
無フィブリノゲン血症		27								27
異常フィブリノゲン血症			症状なし		術前検査など					17
第 V 因子欠乏症			5	6	5				4	20
第 VII 因子欠乏症				4	6	1	1		2	14
第 X 因子欠乏症			1	2	4					7
第 XI 因子欠乏症			1	2	2	2	2	1		10
第 XII 因子欠乏症			症状なし		術前検査など					10
第 XIII 因子欠乏症		18		2						20
高分子キニノゲン欠乏症			症状なし		術前検査など					4
α ₂ プラスミン・インヒビター欠乏症			3		1					4

初発出血症状

疾患	症状	紫斑	皮下血腫	鼻出血	口腔出血	抜歯出血	筋肉出血	関節出血	出血	創傷出血	血尿	メレナ	頭血腫	頭蓋内出血	臍出血	不詳	無し	計
		斑	腫	血	血	血	血	足	膝	血	尿	+	腫	血	血	血	血	
血友病 A		218	164	34	62	14	19	28	81	97	2	13	25	15	11	1398		2188
血友病 B		49	14	6	12	7	6	2	14	12		2	2	3	2	288		419
女性血友病 A		2	4		1												1	8
女性血友病 B			2															2
血友病 A B			3	1														4
V + VIII 因子欠乏症						1											8	9
ウイレブランド病		101	7	286	7	4	5			9	1	1	2		1	17		441
無フィブリノゲン血症					1									1 (臍と26合併)				27
異常フィブリノゲン血症																	17	17
第 V 因子欠乏症		3	2	1						2			1				11	20
第 VII 因子欠乏症		2	4	3		1											4	14
第 X 因子欠乏症		1	1	4													1	7
第 XI 因子欠乏症		5	1	1													2	10
第 XII 因子欠乏症																		10
第 XIII 因子欠乏症			1											1	18			20
高分子キニノゲン欠乏症																		4
α ₂ プラスミン・インヒビター欠乏症		2	2															4

表5 死 因

疾 患	死 因	頭蓋内出血	消化管出血	腹腔内出血	背 髓 出 血	食 道 静 脈 出 血	血 胸	出 血 による 窒息	そ の 他 の 出 血	(交通事故)	病 死		計
											11	18(2)	
血 友 病 A		59(1)	7	10	1	1	1	2	8	4	11	18(2)	122 (抑)
血 友 病 B		14	2	4					2		1	3	26
女 性 血 友 病 A													
女 性 血 友 病 B													
血 友 病 A B													
V + VIII 因子欠乏症													
ウイレブランド病		3	1										4
無フィブリノゲン血症		2							1				3
異常フィブリノゲン血症											1		1
第 V 因子欠乏症		1								1(自殺)			2
第 VII 因子欠乏症											1	1	2
第 X 因子欠乏症												1	1
第 XI 因子欠乏症												1	1
第 XII 因子欠乏症		1											1
第 XIII 因子欠乏症													
高分子キニノゲン欠乏症													
α ₂ プラスミン・インヒビター欠乏症													

死亡時年齢

疾 患	年令群	年令群								不 詳	計	
		<1	1-5	6-10	11-15	16-20	21-30	31-40	41-50			>50
血 友 病 A		3	27	8	13	13(1)	12	10	5	11(1)	20(1)	122 (抑)
血 友 病 B		1	5	1	2	5	5	4			3	26
女 性 血 友 病 A												
女 性 血 友 病 B												
血 友 病 A B												
V + VIII 因子欠乏症												
ウイレブランド病				3			1					4
無フィブリノゲン血症				1			1				1	3
異常フィブリノゲン血症											1	1
第 V 因子欠乏症				1				1				2
第 VII 因子欠乏症				1		1						2
第 X 因子欠乏症												
第 XI 因子欠乏症											1	1
第 XII 因子欠乏症							1					1
第 XIII 因子欠乏症												
高分子キニノゲン欠乏症												
α ₂ プラスミン・インヒビター欠乏症												

表6 本邦における先天性凝固障害症の生存患者数

	1961 ¹⁾	1966 ²⁾	1971 ³⁾	1976 ⁴⁾	1981 ⁵⁾
血友病 A	204	637	1413	2129	2188
血友病 B	53	141	290	431	419
女性血友病 A		1		6	8
女性血友病 B				3	2
血友病 A B	5	9	9	12	4
合併血友病		1	6	8	9
小計	262	789	1718	2589	2630
von Willebrand 病		41	135	277	441
無フィブリノゲン血症		11	23	28	27
異常フィブリノゲン血症			11	10	17
第Ⅱ因子欠乏症		2			
第Ⅴ因子欠乏症		6	20	26	20
第Ⅶ因子欠乏症		7	11	13	14
第Ⅹ因子欠乏症		2	3	7	7
第Ⅺ因子欠乏症	3	16	13	8	7
第Ⅻ因子欠乏症		1	4	6	10
第ⅩⅢ因子欠乏症		1	8	18	20
その他の凝固因子障害		6	4	7	8
計	265	882	1950	2989	3201

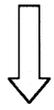
1) Acta haem. J. 24, 109, 1961

2) 38年文部省研究報告

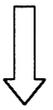
3) 46年厚生省医療研究報告

4) 51年度厚生省心身障害研究

5) 56年度厚生省心身障害研究



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

わが国における血友病および類縁疾患の実態は1961年より5年毎に把握され、1976年では血友病A2129例、血友病B431例、その他464例計3024例、又、先天性血小板機能異常症は162例が把握されている。