

# Haemophilia 日本語版

## Vol. 1 No. 3 の編集に当たって



担当編集委員

高松 純樹

名古屋大学医学部附属病院輸血部

*Haemophilia* の日本語版第1巻3号をお届けいたします。本号のもとになったのは *Haemophilia* 英語版の1999年の5月号（第5巻3号）と7月号（第5巻4号）ですが、今回はインヒビターに関する総説、ガイドラインなどが比較的多く掲載されており、この問題を1つの重要なポイントとして取り上げてみました。

血友病患者の治療におけるインヒビターの発症とそれに基づく出血の治療、あるいはインヒビターそのものに対する治療は現在でもなお、血友病の包括治療の中でも難問中の難問であります。もとよりその発症についての基本的なメカニズムは十分理解されていないわけですが、古くから患者側の要因、治療との関係、あるいは検査の頻度、感度など検査側の要因が検討されてきました。

今回の血友病Aインヒビターに関する Scharrer らの Review では、最近の血漿由来第VIII因子製剤、リコンビナント第VIII因子製剤を用いた *previously untreated patients (PUPs)*, *previously treated patients (PTPs)* の大規模な全世界的開発治験の成績を中心とした成績を報告しています。初期の成績では重症患者で発症頻度は高いものの、患者自身のもつ抗原量との相関はないとされていましたが、分子生物学的な解析の進歩により、ストップ異変、大欠失、*inversion* 等の第VIII因子合成を妨げるような遺伝子上の異常が大きいほどインヒビターが発症しやすく、ミスセンス異常や小欠失では少ないことが明らかになってきました。このことは、フレームシフトなどの小欠失ではDNA複製中やRNA転写中に修復され結果的にわずかながら第VIII因子を産生する可能性が明らかにされ、説明可能であると考えられます。

遺伝的な要因としてHLAも関係しているといわれてきましたが、我々の検討でも日本人血友病AではHLA-A24の有無が関係しており、インヒビター患者19例中7例がA-24抗原陽性、一方インヒビターを有しない患者23例中19例がA-24抗原陽性であり、HLA-A24抗原を有しない患者ではインヒビターが発症が有意に多かった。(Ohta et al: *Tissue Antigen* 54: 91-97, 1999)。また、人種差もその発生率に関係しているとされ、さらなる研究が待たれます。

治療との関係では、用いる製剤による基本的な差異はないものと考えられていますが、一部の製剤ではウイルスの不活化処理の工程で *neoantigenicity* の発現が認められたことも明らかに

なりました。ウイルス不活化による感染症の危険性を減少させる技術は、HIV、HCV、HBV等の輸血後感染症対策には有効でありましたが、残念ながら血友病治療上もう1つの重要なインヒビターの発生という負の側面をもたらすことにもなりました。したがって、今後はこのような点をも含めたより安全な製剤の開発が望まれます。

このインヒビターの治療について、ドイツで行われている免疫寛容療法（ITT）についてのガイドラインも掲載しました。我が国でこの通り実行することは保険での制約や、ドイツのような血友病センターが整備されていないことなどいくつかの差異はあるものの、ITTの具体的な考え方や治療法などは今後の我が国のインヒビター治療上有用な情報であると思います。インヒビターについては原著論文や報告として、測定の問題や経済的な側面の論文も掲載しましたので、あわせてご覧頂きたいです。

もう1つのポイントは、現在はvon Willebrand病として知られている最初の報告例の英訳からの日本語への完全翻訳です。

von Willebrand病は1926年ヘルシンキのエrik von Willebrand博士により記載された症例が最初であり、その後全世界的に報告されています。今回の全訳英文に付随して、Malmö大学のI. M. Nilssonのコメントも全訳されています。Nilsson博士のコメントにもありますように、このWillebrand博士の論文は一部（特に遺伝に関する部分）は現在の知識からいえば少し相違している点はあるものの、患者の出血症状や、当時可能であった検査手技を用いた検査等鋭い観察力をもって患者を診察し記載していることは臨床医にとって学ぶべき点であると思われます。

我々は、時として全く未知の患者さんや病態に遭遇することは決してまれではありませんが、そのような場合、しばしば既にわかっている疾患・病態へとつついこじつけて解釈しようとする場合があります。その結果、診断やその結果の治療がとんでもない方向へ行ってしまいうこともありましようし、俗っぽい言い方をすれば、世界で最初の観察記録あるいは最初の患者さんの発見という大きな獲物を逃したということにもなりましよう。しかし、このような俗っぽい栄誉を逃したと感じるよりも、むしろ的確な診断・治療がなされなかったという屈辱を感じるべきでしょう。患者の訴え、患者の示す臨床症状を的確に判断することは臨床医にとっての第一歩であると思います。そういう意味で、このWillebrand博士の論文を読んでいただき、現在の我々のもっているvon Willebrand病の知識との相同を是非先生方ご自身で検証していただきたく思います。

本号では、血友病治療に対する経済的検討の成績を報告した論文の抄録も掲載しました。有限の医療費をどう有効に活用するかという問題については我が国では話題にしにくい状況ですが、重要な問題と思います。

最後に、免疫グロブリン製剤大量療法による腎不全例の症例報告がされています。最近の免疫グロブリン製剤の能書にもこの件が追加されています。この症例のようなインヒビター例には我が国では適応はありませんが、ITP患者や自己免疫疾患に多く使われていますので、先生方におかれましても今一度ご注意していただければ幸いです。最後に、日本語に翻訳されていませんが、スクロース含量の多いIVIg製剤による治療の直後に、急性腎不全を発症した後天性血友病患者についての報告がなされています。