

Full Translation

血友病のインヒビター：入門

Inhibitors in haemophilia: a primer¹

D. M. DIMICHELE

Regional Hemophilia Diagnostic and Treatment Center at The New York Presbyterian Hospital, Weill Medical College of Cornell University, New York, U.S.A.

はじめに

血友病患者は生涯を通して原疾患とその治療合併症と闘っている。これらの問題のうち最も重大なのはインヒビターの発生である。インヒビターは抗体の一種である。血友病 A や B の人では第 VIII 因子や第 IX 因子に対するインヒビターは、欠けている因子の補充療法後に体内でつくられ、第 VIII 因子や第 IX 因子の止血能を中和、あるいは阻害する。インヒビターは通常 2つの方法のどちらかで検出される。患者自身は無症状であっても、総合的評価の時に施行されるルーチン検査でインヒビターが発見されることがある。出血後、早い時期に十分量を補充しても、期待ほど止血しないという場合、インヒビターの出現が疑われる。

インヒビターの存在は Bethesda inhibitor assay と呼ばれる特殊な血液検査を用いて確認される。インヒビターの量はこの試験を用いて測定でき、Bethesda 単位、あるいは力価として報告される。Bethesda 単位が大きいほど（あるいは力価が高いほど）たくさんのインヒビターが存在することになる。

次に最後に残った定義について取り上げる。インヒビターが検出された時には、その人の免疫機構が第 VIII 因子や第 IX 因子にどのように繰り返し暴露されたかによって高反応 (high responding) あるいは低

反応 (low responding) のどちらかに分類される。もし、免疫機構が活発に、そして強く反応するならば、第 VIII 因子や第 IX 因子に対するインヒビター量は急激に上昇し、高値（少なくとも 5 Bethesda 単位）となる。以後、因子の暴露がなければ Bethesda 力価は低いレベルにまで低下する。しかし、これには何カ月もかかる。このような特徴を持つ場合は通常高反応 (high responding) と呼ばれる。もう一方で、因子の暴露への反応がよりゆっくり弱く起こることがあり、免疫機構は異なったふうに刺激を受けるが、この場合、Bethesda 力価は低いまま（通常 5 Bethesda 単位以下）である。このタイプのインヒビターは通常低反応 (low responding) として特徴づけられる。興味深いことにインヒビターの特徴は変わりうる。そして時にはインヒビターは明らかな治療なしに数週から数カ月で自然に消えることもある。

インヒビターの性質と頻度

世界中の多くの研究によると、重症（因子 1% 未満）や中等症（因子 1～5%）の血友病 A には 20～33% のインヒビターの発生率があるとされている。この情報は第 VIII 因子が 5% 以下の 1/3 から 1/5 の人にはインヒビターが発生することを示唆する。しかしながら血友病 B の人においてはその頻度は低く、1～4% にすぎない。

インヒビター発生のリスクは生涯同じままではない。歴史的にインヒビターのほとんどは小児期に出現することが知られている。遺伝子組換え第 VIII 因子製剤のみを投与された血友病 A の臨床研究による

¹Treatment of Hemophilia Monograph Series, Number 7. World Federation of Hemophilia: 1997, revised 2000. This article originally appeared in The National Hemophilia Foundation's (U.S.A.) 'Community Alert' and is reprinted here with their, and Dr DiMichele's, kind permission.

と、これらの症例ではヒト血漿由来の製剤を投与された人よりもインヒビターの発生がより多く認められてきた。これはインヒビターのより早い出現、すなわち遺伝子組換え第VIII因子による低年齢でのそしてより少ない補充回数後での発現を示唆する。

これらの研究は新しく第VIII因子製剤によって発現したインヒビターの自然経過について別の興味深い観察を行ってきた。歴史的にヒト血漿由来の製剤の使用ではインヒビターの80%は高反応群であり、一時的な、すなわちそれっきり消えてしまうものはほとんどなかった。しかし、遺伝子組換え製剤の頻用では高反応のインヒビターは1/2以下、一過性なものが1/3とほぼ同数である。高度純化精製第VIII因子の治療を行った患者の長期の観察は、それがヒト血漿由来でも遺伝子組換えでも、これらの製剤で新しく出現するインヒビターの性質の変化をわれわれが正確に観察しているのかどうかを決定する手助けになるだろう。血友病Bのインヒビターは発生頻度が低いので、第IX因子のインヒビターの性質において似たような情報は得られていない。

最後に、インヒビターは第VIII因子のある特定部分に対してつくられることが知られている。興味深いことに、高あるいは低反応群のインヒビターにかかわらず、また、遺伝子組換えまたは血漿由来にかかわらず、これは事実である。この種の情報はインヒビターの出現を刺激しないような可能性を持った第VIII因子製剤開発の将来的な計画において有用である。

これに対応する第IX因子のインヒビターの性質に関する試験は現在進行中である。

どのような人にインヒビターができるのか、なぜできるのか

インヒビターはある遺伝的要因を持った人に多くできる。すでに述べたように、血友病Aの人は血友病Bの人よりインヒビターが発生しやすい。インヒビターの確率は重症あるいは中等症で最も高い。インヒビターの発生は軽症（因子5%以上）の人にはほとんどない。インヒビターの発生は家族性の傾向があり、例えば米国ではアフリカ系アメリカ人により発生しやすい。このような傾向について最近なされている説明は

不十分なものであるが、研究者は血友病の遺伝子と免疫機構の両方について精力的に研究している。

インヒビター存在下での出血に対する治療

インヒビターを持った患者の出血に対する治療は、患者と治療者の両方にとって挑戦的経験がなされている。低反応のインヒビターでBethesda単位が低い人では第VIII因子や第IX因子の補充療法をできる限り頻回に行う。インヒビターに打ち勝つにはより大量の、そしてあるいはより頻回の因子の補充が必要であるが、これらの場合は軽度の、あるいはより重度の出血でも通常よくコントロールされる。しかしインヒビターの量が多く、高Bethesda単位であれば、インヒビターを中和するにはより大量の因子補充を要するで第VIII因子や第IX因子による治療は通常不可能である。まれな例では、インヒビターのレベルが高くて生命に危険を及ぼす出血がある時には特別な治療が行うことがある。インヒビターの多くはplasmapheresis（血漿交換）と呼ばれる方法で血中より除去しうる。しかしながら、これは一時的な対策で、凝固因子を入れることにより数日中に新たに大量のインヒビターをつくることになる。ほとんどの出血エピソードに対しては、高反応のインヒビターを持つ血友病の場合、通常血友病のタイプと出血の性質に基づいて選択された代替の治療に頼る必要がある。

血友病AとBの両方にとって、この治療の主たるものはprothrombin complex concentrates (PCCs) か、activated prothrombin complex concentrates (APCCs) である。これらの製品には凝固系を刺激して止血を行う他の活性型の凝固因子が含まれており、第VIII因子や第IX因子の必要性を回避(bypass)する。インヒビターの出血の治療に1970年代後半から用いられ、通常有効である。しかしながら、この治療の使用の限界や満足度にはいくつかの欠点がある。この種の治療は本来有効性が短時間であり、頻回の投与は出血や過剰な凝固を引き起こす可能性がある。これはPCCやAPCCと一緒に抗線溶剤(Amicar[®]またはCyclokapron[®])を使用することで増強される。その上、これらの製品は少量の第VIII因子や第IX因子を

含んでいるので、これらが血友病Aでは第VIII因子の、血友病Bでは第IX因子の新しいインヒビターの産生を刺激する可能性もある。また、これらの製剤により肝炎や他のウイルスに感染することは非常に限られているが、可能性は残る。

遺伝子組換え活性型第VII因子は、最近承認された遺伝子工学技術による凝固因子で、インヒビターのある血友病AまたはBの人の治療に用いる「bypass製剤」である。手術時の出血予防と同じように、軽症でもあるいは生命を脅かす出血に対しても有効であるという研究が報告されている。この製品も効果は短時間なので、止血には2～4時間ごとに複数回投与する必要がある。遺伝子組換え活性型VII因子の頻回使用時に過剰な凝固が時々報告されているが、これらは許可されている投与頻度ではほとんどなく、抗線溶剤を併用しても同じである。この製品は遺伝子工学によりつくられるので第VIII因子や第IX因子を含まず、第VIII因子や第IX因子に対するインヒビターの再刺激もなく、ウイルスの伝播も他の製品を使うよりは理論上は問題が少ない。より長期間の遺伝子組換え活性型第VII因子の使用経験は、治療法の中での活性型第VII因子の至適役割を決定する助けとなる。

血友病Aの人にはブタ第VIII因子（Hyate-C）の使用が治療の別の方法として挙げられる。ブタ第VIII因子はブタの血漿由来であり、ヒトの凝固機構において有効に働くヒトの第VIII因子のある部分によく似ているが、ヒト第VIII因子のインヒビターが認識できない程異なっている。この製品はインヒビターがブタ第VIII因子を破壊しない例においては、大きな止血効果がみられる。しかしながら、アレルギーの副作用や血小板の一時的な減少がみられることがある（後者はほとんど問題にならない）。問題は、ブタ第VIII因子はそれ自身、あるいはヒト第VIII因子に対するインヒビターの産生を免疫機構上産生させる可能性があることである。

免疫寛容：インヒビターの治療

インヒビターを持った血友病患者へのいくつかの治療法はあるが、インヒビターのない患者における

第VIII因子や第IX因子の補充ほどのよい結果を得られる保証はない。その結果としてインヒビターを持った人は、感染や整形外科的な問題、あるいは血友病による生命を脅かすような合併症に曝され、インヒビターを持たない人に比べて日々の生活においてより多くの不自由を持つことになる。問題は、遺伝子治療による血友病の将来の治療の可能性による利益が彼らにはないだろうということである。

したがって、これらの人の多くにとってはインヒビターをなくすことが最もよい方法である。これを達成するために、現在利用できる方法は免疫寛容療法と呼ばれるものである。この治療では、因子に対する免疫反応を下げる薬剤と一緒に、あるいは単独で通常（毎日、あるいは1日おき）の第VIII因子またはIX因子の投与が数週から数年にわたり行われる。ゴールは、免疫機構が低下し、凝固因子の治療を受け入れることに慣らすことである。つまり、それを寛容することである。免疫寛容療法は時間がかかり費用もかかるが、20年間の経験に基づくとその有効率は60～80%である。国際的に情報が集められており、ドイツや米国の免疫寛容療法の登録は、インヒビターについて、また成功につながりそうな免疫寛容療法の特徴について、さらなる理解を少しずつ生み出してきた。その上、国際研究では、現在第VIII因子の高反応のインヒビターを持つ小児に対し、最も効果的で、最も経済的な免疫寛容療法を決めるためのデザインを計画しているところである。

インヒビター：将来

インヒビターは血友病の合併症として非常に大きな問題であるにもかかわらず、インヒビター患者は放置されている。これには理由がある。研究者と治療者の両者にはインヒビター発生の問題についてあまり興味がないのである。この強力かつ協力的な試みを通して、最終的にインヒビター発生を予防するためのより効果的な、重点的な治療ができるような知識がもたらされるだろう。