

Haemophilia 日本語版 Vol. 3 No. 2 の編集に当たって



担当編集委員
花房 秀次
荻窪病院血液科

Haemophilia 日本語版第3巻2号をお届けします。本号では Review articles にC型肝炎、インヒビター、遺伝子治療が取り上げられていました。

Original article で英国における血友病治療の歴史と治療体制が紹介されており、我が国とは異なる制度で興味深いので是非参考にしていただきたいと思います。

血友病総合ケアセンターは、重症血友病患者を40例以上登録しており、24時間の医療体制、整形外科、歯科、HIV感染症や肝炎への専門的支援の提供が義務づけられています。その他に80の血友病センターが指定され、ネットワークで結ばれています。オックスフォード血友病センターによってウイルス感染やインヒビター発生、有害事象が3か月ごとに調査されており、死因についても死亡証明書のコピーが自動的にオックスフォード血友病センターに送られて正確なデータが集計されるようになったそうです。また、全ての血友病家系における遺伝子異常を解析し、保因者診断や出生前診断を容易にする試みが図られています。ただし、保因者が妊娠しても中絶を希望したのは極少数で、妊婦にとって中絶が受け入れがたい事情や、新世代の血友病児がほぼ正常なライフスタイルを送れることが可能だと妊婦に認識されているためと推測しています。英国では患者のデータ収集に関して患者の同意を得る必要がなく、製剤も患者ではなく個々の医師によって選択されているそうです。我が国でも血友病治療の医療体制が構築できればと思います。

血友病患者のC型肝炎に関する診断と管理、予防に関するガイドラインが紹介されていますが、本誌2000年第1巻4号に掲載された非血友病患者におけるガイドラインとは大きな差はありません。繰り返し強調されている点は、血友病患者にとってC型肝炎問題がいかに深刻になっているかということです。血友病患者の主治医は肝臓専門医と相談し、インターフェロン(IFN)とリバビリンの併用療法や早期治療の適応を検討すべきです。ただ、血友病患者はC型肝炎にHIV、HBV、HDV、HGV、TTVなどの感染症を合併している場合があり、複雑なウイルスの相互作用もあるので今後の検討が必要です。

1980年前後から登場した非加熱濃縮製剤を使用した血友病患者のほとんどがC型肝炎に感染

しています。感染後 20 年で約 20% が肝硬変となり、やがて肝臓癌を併発してくるので、最近血友病患者において肝臓疾患による死亡者が増えてきています。HIV 感染症を合併していると C 型肝炎の進行がさらに速くなるので大変深刻です。欧米では IFN + リバビリンの併用療法が IFN 単独療法に比較して治療成績が有意に高いことが証明されており、併用療法が一般的になっています。我が国でも昨年 12 月にリバビリンが承認され、ようやく使用可能となりました。HCV 遺伝子型が 2 型または 3 型である場合は、治療成績がよいため半年間の治療でよいと考えられていますが、HCV 遺伝子型が 1 型である場合は治療成績が低いため欧米では 12 か月の治療が勧められています。血中 HCV RNA 量が 200 万コピー / ml を超えると IFN の治療成績が低下します。血中 HCV RNA 量は感染後年々増加しており、特に HIV 感染者においては増加の速度が著しく、早期の IFN 治療が必要です。最近、PEG IFN が開発されて週 1 回の投与で効果が得られるようになり、今後は PEG IFN + リバビリンの併用療法が普及しそうです。

我が国の血友病患者でも C 型肝炎の悪化により生体肝移植が行われました。海外では死体肝移植が主流で血友病は移植の除外基準になっていません。HIV 感染者も最近の治療の進歩によって肝移植は絶対禁忌の適応ではなくなりましたが、エイズ発症者への適応は厳しいようです。腹水の貯留や静脈瘤出血などが認められる非代償性肝硬変、肝硬変を伴う 3 cm 未満の孤立性原発性肝臓癌などは肝移植を検討する必要があります。しかし、肝臓移植は最後の手段で、その前に IFN + リバビリンの併用療法を検討する必要があります。HIV 感染者における抗 HIV 剤と IFN + リバビリンの併用療法の経験は少なく、副作用も含めて今後の検討を要します。肝機能障害が悪化すると抗 HIV 剤の服用も遺伝子治療も困難になる場合があるので注意を要します。その他、A 型肝炎や B 型肝炎に対するワクチンの必要性も述べられています。

血友病の遺伝子治療については、現状と課題を解説しているので参考にしてください。血友病患者に遺伝子治療が必要かどうか、倫理的な問題も含めて議論のあるところですが、現在臨床実験が慎重に行われています。血友病遺伝子治療には、第 VIII 因子や第 IX 因子を有効なレベルで安定的かつ長期的に発現させること、インヒビターの発現回避、安全性の確保が必要です。ウイルスベクターにレトロウイルスを用いると治療遺伝子が子孫細胞に伝達されて発癌性などの病原性が問題となり、アデノウイルスやアデノ関連ウイルスでは細胞ゲノムに組み込まれないため安全性は高くなりますが、作用は一過性となってしまいます。その他、血友病 A に関する臨床試験で自己線維芽細胞を再移植する遺伝子治療も検討されています。

インヒビターに関する報告では次のような内容に注目しました。この論文の著者らは、血漿由来製剤から遺伝子組換え型製剤への変更がインヒビターの発現増加につながるかどうかを検討したこれまでの臨床試験データを解析し、第 VIII 因子製剤の変更はインヒビターの発生に関与しないと判断しています。超高純度製剤の使用もインヒビターの発現に影響しないとの報告もあります。vWF が *in vitro* の実験系ではインヒビターに対して防御的役割を果たしているとの報告もありますが、これについては今後 *in vivo* での検証が必要と思います。