

Original Article – Full Translation

英国における血友病治療：1981～1996年

Treatment of haemophilia in the United Kingdom 1981-1996

C. R. Rizza, R. J. D. Spooner and P. L. F. Giangrande on behalf of the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization (UKHCDO)

Oxford Haemophilia Centre, Churchill Hospital, Oxford, UK

英国における血友病医療組織

英国血友病センターのネットワーク確立の歴史に関しては、既に他の論文で詳細に報告されている⁽¹⁾。英国 Ministry of Health は、1968年に36か所の血友病診断・登録施設を血友病センターとして指定した。さらに、このうち3施設(オックスフォード、マンチェスター、シェフィールド)を特別治療センターに指定した。またこの年、全血友病センターのディレクターによる第一回目の会議がオックスフォードで開催された。後の会議では、出血性疾患をもつ患者の全国的登録機関を確立することが合意され、後日これはオックスフォード血友病センターに設立された。1976年までに、血友病センターの数は52施設に至った。

1993年、これらの血友病センターは Ministry of Health のガイドラインに従い2つのタイプに種別され、22センターが総合ケア施設に指定された。これらのセンターはほぼ完全に血液凝固障害を専門とする施設である。このタイプの施設として指定されるには40例以上の重症血友病患者が登録されていることが条件となっており、これは十分な臨床経験を確認するためである。総合ケア施設には24時間の治療・検査の提供に加え、整形外科的、歯科的服务、HIV または肝炎に感染した患者への専門的支援の提供が義務づけられている。さらに現在では、3年

ごとに各センターの審査が行われている。

2つ目のタイプのセンターとして、1993年に80の血友病センターが指定された。これらは全般的に、血友病の診断および治療施設のある一般血液内科である。1991年には、United Kingdom Haemophilia Centre Directors' Organization (UKHCDO) が組織され、1999年にはより多くの研究者の加盟を可能とするために、その名称が United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization に改名された。UKHCDO の全国データベースは、UKHCDO の事務局として機能しているオックスフォード血友病センターで維持管理されている。これまでにセンター間の協力により次のような数点の貴重な出版物が刊行されている——血友病患者における肝炎および HIV の疫学⁽²⁻⁹⁾、National Health Service (NHS) 第 VIII 因子濃縮製剤の安全性⁽¹⁰⁾、インヒビターの発生頻度^(11,12)。また、これまでにセンター間の協力によりすべての血友病家系における遺伝子異常を明らかにし、保因者の発見や出生前診断を容易にする試みが図られている^(13,14)。

本稿は、1976～1980年における英国での血友病治療に関して以前我々が発表した報告⁽¹⁵⁾の続編である。

データ収集

先天性出血性疾患をもつ患者については全例の氏

Correspondence: Dr F. G. H. Hill, Chairman, UKHCDO, Department of Clinical and Laboratory Haematology, The Birmingham Children's Hospital, Steelhouse Lane, Birmingham B4 6NH, UK.

名、性別、生年月日、診断、凝固因子値、インヒビターの有無、そしてHIV感染に関する基本的情報が収集されている。毎年、その年に治療を受けた患者について、使用した血液製剤のタイプやインヒビター発生の有無に関する情報を集めている。死亡日および死因も記録されている。さらに、3か月ごとにオックスフォード血友病センターから各地域の血友病センターへ、ウイルス感染やインヒビター発生、血栓、濃縮製剤に対するアレルギー反応などの有害事象発生の詳細を調べるための調査表が郵送されている。なお、本稿が対象としている期間については、データ収集に関して特に患者の同意は得ておらず、また法的にもこれは必要とされていない。

英国における血友病患者数

英国血友病センターに登録されている血友病A患者（ほとんどが英国に居住）の数は、1981～1996年にかけて3,943例から4,826例へと徐々に増加し（Table 1）、後者のうち重症患者〔第VIII因子（FVIII）値が2 IU/dl未満〕は1,546例（32%）であった。しかしながら、重症患者の割合は1981年以降減少傾向にあり、これはHIVの影響が血液製剤により依存せざるを得ない重症患者でより大きかったことを反映している⁽⁷⁾。Table 2に1996年に登録された血友病A患者の年齢とFVIII値を示した。また、これはこの年に何例が治療を受け、何例が在宅療法を行っ

ていたかを示している。

血友病B（クリスマス病）患者は同期間に701例から1,064例へと増加した（Table 1）。英国では他国に比べてHIVに曝露された血友病B患者が比較的少なく⁽⁴⁾、この期間中、重症患者の割合にほとんど変化がなかった〔第IX因子（FIX）値が2%未満の患者の割合は1981年に36%、1996年に32%〕。Table 3に1996年に血友病Bで登録された患者の背景を示した。

この期間中の新規登録患者は、血友病A患者が2,262例、血友病B患者が509例である。うち重症血友病A患者は621例（27%）で、重症血友病B患者は122例（24%）であった。予想どおり、重症患者のほとんどは初回登録時に5歳未満であったが、FVIIIまたはFIX値が10 IU/dl以上である軽症患者ではこの年齢が20歳以上であった。また、この期間中に生まれた血友病A男児は2,094例（うち916例が重症）、血友病B男児は463例（うち163例が重症）であった。興味深いことに、血友病保因者発見法や出生前診断の導入は、血友病AおよびB患者の出生数減少にはつながらなかった（Figure 1）。単一施設で実施されたある研究では、出生前診断を求めた血友病保因妊婦はごくわずかであったと報告⁽⁴⁶⁾されているが、これはこの英国でのデータと一致するものである。

インヒビターの発生頻度

凝固因子濃縮製剤に対してインヒビターを発生す

Year	Haemophilia A					Haemophilia B				
	Factor VIII level (IU dL ⁻¹)					Factor IX level (IU dL ⁻¹)				
	< 2	2-10	> 10	N/K	Total	< 2	2-10	> 10	N/K	Total
1981	1718	1194	838	193	3943	255	279	131	36	701
1982	1746	1234	911	197	4088	260	300	140	36	736
1983	1755	1273	980	204	4212	267	318	152	36	773
1984	1791	1299	1060	207	4357	275	332	162	40	809
1985	1803	1322	1110	208	4443	283	341	171	39	834
1986	1793	1344	1149	213	4499	287	353	179	41	860
1987	1793	1378	1201	221	4593	295	359	196	42	892
1988	1790	1397	1247	227	4661	304	363	202	45	914
1989	1775	1420	1286	229	4710	307	367	210	48	932
1990	1749	1431	1329	231	4740	314	373	220	48	955
1991	1717	1451	1368	232	4768	323	383	234	47	987
1992	1697	1466	1410	236	4809	323	390	241	48	1002
1993	1662	1485	1457	240	4844	324	395	251	53	1023
1994	1704	1515	1518	245	4982	330	402	259	55	1046
1995	1639	1493	1549	229	4910	331	407	263	48	1049
1996	1546	1489	1552	239	4826	332	408	274	50	1064

Table 1. Total number of haemophilia A and haemophilia B patients registered with UK haemophilia centres in 1981-96, grouped by severity.

Table 2. Haemophilia A patients known at haemophilia centres in 1996, showing the number of patients treated during 1996 and the number of treated patients who were on home treatment, with the severity of the coagulation defect and age.

Age (years)	Number of patients per factor VIII level												Total		
	< 2 IU dL ⁻¹			2–10 IU dL ⁻¹			> 10 IU dL ⁻¹			Not known					
	Regist.	Trtd	On HT	Regist.	Trtd	On HT	Regist.	Trtd	On HT	Regist.	Trtd	On HT	Regist.	Trtd	On HT
< 5	134	124	63	84	52	11	60	16	1	4	3	0	282	195	75
5–9	180	167	141	121	75	35	99	32	4	0	0	0	400	274	180
10–14	172	156	139	92	59	28	102	26	2	0	0	0	366	241	169
15–19	140	125	111	98	58	30	101	20	5	4	1	0	343	204	146
20–29	250	230	192	233	99	41	245	49	3	14	1	1	742	379	237
30–39	294	240	203	288	103	32	291	44	2	12	0	0	885	387	237
40–49	186	150	115	211	63	23	209	33	4	23	2	0	629	248	142
50–59	103	81	60	157	46	8	153	32	3	14	3	1	427	162	72
60–69	47	40	25	116	38	6	154	26	0	11	0	0	328	104	31
70 +	33	19	11	80	20	1	132	25	0	10	1	0	255	65	12
N/K	7	0	0	9	0	0	6	0	0	147	2	0	169	2	0
Total	1546	1332	1060	1489	613	215	1552	303	24	239	13	2	4826	2261	1301

Regist., registered; Trtd, treated; HT, home treatment.

Table 3. Haemophilia B patients known at haemophilia centres in 1996, showing the number of patients treated during 1996 and the number of treated patients who were on home treatment, with the severity of the coagulation defect and age.

Age (years)	Number of patients per factor IX level												Total		
	< 2 IU dL ⁻¹			2–10 IU dL ⁻¹			> 10 IU dL ⁻¹			Not known					
	Regist.	Trtd	On HT	Regist.	Trtd	On HT	Regist.	Trtd	On HT	Regist.	Trtd	On HT	Regist.	Trtd	On HT
< 5	20	21	5	21	12	2	7	1	0	1	0	0	49	34	7
5–9	37	32	22	25	18	3	16	3	0	0	0	0	78	53	25
10–14	31	24	18	37	17	4	25	6	1	1	0	0	94	47	23
15–19	31	23	21	33	21	6	35	5	2	0	0	0	99	49	29
20–29	54	49	38	82	40	15	43	1	0	0	0	0	179	90	53
30–39	61	41	31	72	20	10	40	4	0	8	0	0	181	65	41
40–49	42	31	23	60	17	3	44	8	0	1	0	0	147	56	26
50–59	30	24	19	21	6	2	33	4	0	5	1	0	89	35	21
60–69	17	10	6	29	16	5	16	5	0	2	1	0	64	32	11
70 +	7	6	2	27	8	1	12	2	0	1	0	0	47	16	3
N/K	2	0	0	1	0	0	3	0	0	31	1	0	37	1	0
Total	332	261	185	408	175	51	274	39	3	50	3	0	1064	478	239

Regist., registered; Trtd, treated; HT, home treatment.

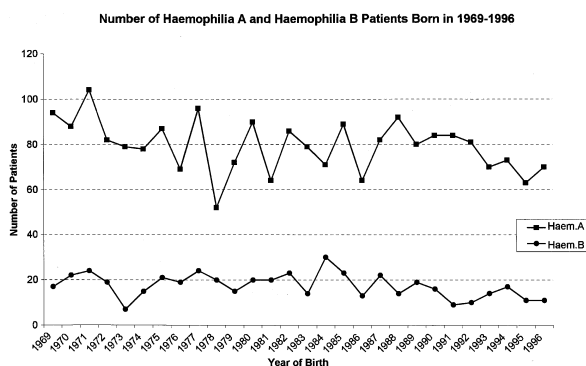


Fig. 1. The number of babies with haemophilia A and B born in the UK in 1969–96. These figures include both severe and mild forms.

る血友病 A 患者の割合は、我々がこれに関するデータを収集し始めた 1969 年⁽¹⁷⁾ 以来、ほぼ 6% に一定している (Figure 4)。1996 年までのいずれかの時点でインヒビターの発生が認められた患者は、累積で血友病 A 患者 4,826 例中 249 例 (5%) であった。しかしながら、重症患者ではこの割合が有意に高かった [1,546 例中 196 例 (12.7%)]。これらの重症患者の 29% では生後 5 年以内にインヒビターが発生していた。興味深いことに、インヒビターが発生した患者の 21% ではインヒビターが認められる以前には FVIII 値は測定可能なレベルにあった (Table 4)。

Table 4. Original baseline FVIII/IX level (IU dL⁻¹) of patients who developed inhibitors in 1981-96 and age when detected.

Age when inhibitor Detected (years)	Number on register per baseline factor level				Total
	< 2	2-10	> 10	N/K	
Haemophilia A					
< 1	2	-	-	-	2
1-4	52	7	-	-	59
5-9	22	9	-	-	31
10-14	2	-	-	-	2
15-19	8	2	-	-	10
20-29	5	2	2	-	9
30-39	11	4	-	-	15
40-49	9	4	2	-	15
50-59	10	3	-	-	13
60-69	5	4	2	-	11
70-79	1	2	-	1	4
Total	127	37	6	1	171
Haemophilia B					
1-4	4	-	-	-	4
20-29	1	-	-	-	1
Total	5	-	-	-	5

血友病 B 患者においてはインヒビターの発生は稀である。血友病 B 患者のうち FIX インヒビターをもつ患者の割合はこの期間中ほぼ一定で 1% 未満に止まっている。1981～1996 年における新規発現例は 5 例で、1996 年の時点でインヒビターをもつ血友病 B 患者は 12 例が生存し登録されていた。また、この期間中の新規登録例では全例においてインヒビター検出以前の FIX 値は 2 IU/dl 未満であり、4 例では 5 歳未満で初めてインヒビターが検出されている (Table 4)。

von Willebrand 病

von Willebrand 病患者に関する情報は、1976 年から UKHCDO の National Register に登録されるようになった。残念ながら、1981～1996 年の前半では共通した von Willebrand 因子値の定量法が用いられていなかった。一部の研究グループは vWF 抗原の免疫測定法の結果を報告し、他の研究グループは準定量的方法を含む様々な方法による「機能的」定量法の結果を報告していた。よって我々は、本稿では FVIII 活性 (FVIII:C) に応じて von Willebrand 病患者を分類することとした。von Willebrand 病患者として登録された患者は、1981 年から 1996 年の間に 709 例から 4,417 例に増加した。うち 45 例 (1%) は FVIII:C が 2 IU/dl 未満で、367 例 (8%) はこれが 2～14 IU/

dl であった。この登録患者数の増加は、この疾患に対する認識が高まったことと、検査法の発達に起因すると考えられる。UKHCDO は von Willebrand 病の診断と管理に関する全国的ガイドラインを既に発表しており、我々はこれがこの疾患に対するさらなる認識の高まりと検査法の向上に寄与することを期待している⁽¹⁸⁾。von Willebrand 病患者として登録された患者のうち、1996 年末までにインヒビターの発生が認められた患者はわずか 8 例である。

後天性血友病

UKHCDO は、1984 年以来後天性血友病症例に関する情報収集を行っている。多くの後天性血友病患者が未登録であることは事実であるが、全般的見解を得ることは可能と考えられる。1985～1996 年にかけて、240 例の後天性血友病 A 患者が英国血友病センターに登録され治療を受けた。うち 151 例は既に死亡している。新規登録患者数は 1984 年に 9 例であったが、1996 年には 32 例に増加し、この原因としてこの疾患に対する認識の高まりが挙げられる。診断時の年齢は 20～99 歳と幅広く、240 例中 125 例 (52%) は女性であった。

また、240 例のうち診断時の年齢が 50 歳未満であったのは 24 例 (10%) にすぎなかった。98 例では抗体の検出以前に血友病素因をもつことを示唆する徴候が認められている。24 例 (10%) は癌に罹っており、16 例はリウマチ症状を呈していた。また、女性 11 例では妊娠中もしくは出産後 12 か月以内にインヒビターが発生していた。後天性血友病 B については 1996 年までに 5 例が報告されている。うち 4 例は 70 歳以上で、1996 年の時点で全例が生存していた。1 例は全身性エリテマトーデス (SLE) をもち、他の 1 例は慢性関節リウマチをもっていた。

稀な先天性血液凝固障害

1984 年以来、UKHCDO は、稀な先天性血液凝固障害をもち各センターで治療を受けている患者に関する情報を収集している。1996 年に先天性凝固因子欠乏症で登録された患者の内訳は以下の通りである：フィブリノゲン 79 例、プロトロンビン 11 例、FV 50 例、FVII 164 例、FX 84 例、FXI 610 例、FXII 543

例, FXIII 26 例, FV および FVIII 19 例。これは英国および他の国々において稀な先天性血液凝固障害をもつ患者を対象とした研究でも報告されていることであるが, 親の血族結婚がしばしば常染色体劣性遺伝の要因となっている⁽¹⁹⁾。Bio Products Laboratory 社 (BPL; Elstree, Herts, UK) では個々の患者ベースでの FVII, FXI, FXIII 製剤を提供している。1981 ~ 1996 年の期間中, 英国では BPL 社製の 9A と呼ばれる中純度 FIX 濃縮製剤がプロトロンビン (FII) および FX 先天性欠乏症の治療に広く用いられていた。Table 5 に 1996 年の診断別登録患者数と治療を受けた患者数を示したが, これは治療を必要とした患者のごく一部にすぎない。

血友病の治療

英国では 1960 年代初頭から英国人ドナー由来の FVIII および FIX 濃縮製剤が利用可能になった。これらは BPL 社および Protein Fractionation Centre 社 (PFC; Edinburgh, UK) で製造されており, 後者は北アイルランドにも供給している。両社は NHS にとって欠かすことができない存在であることから, 資金面での公的支援を受けている。英国で市販の FVIII 濃縮製剤が利用できるようになったのは 1970 年代初頭である。当初これらの製剤は無料で血友病センターに供給されていたが, 1993 年にイングランドとウェールズでは各センターに予算請求の権限が

与えられ, 自由な製剤選択が可能となった。現在では全国のセンターにこの権限が委譲され, 幅広く製剤を選択できるようになっている。他の多くの国々とは対照的に, 英国では使用する製剤の選択は究極的には個々の医師に任されており, 院内のみに限らず在宅療法のための濃縮製剤の購入についても医師が責任をもってこれを行うことになっている。

この期間中, FVIII および FIX 製剤の使用量は毎年約 10% ずつ着実に増加した。1981 年に血友病 A 患者の治療に使用された FVIII 製剤の量は 6,320 万ユニットであったが, 1996 年には 1 億 4,970 万ユニットへと増加した (Figure 2)。また, 同時期に FIX 製剤の消費量は 990 万ユニットから 2,320 万ユニットに増加した (Figure 3)。1981 ~ 1985 年の期間については HIV 感染の懸念があったにもかかわらず, 濃縮製剤の使用量が減少しなかったのは意外といえるかもしれない。

1985 年には海外で製造された FIX 製剤が血友病 B の治療に初めて英国で使用されたが, この理由はその翌年まで NHS の分画研究室で, 加熱処理された FIX 製剤が製造されなかったためである。加熱処理された市販の FVIII 製剤が英国で認可されたのは 1984 年の 12 月で, 翌年の 7 月に加熱処理 FVIII 製剤である 8Y (BPL 社) が市販されるようになった。BPL 社または PFC 社で製造されたヒト (英国人ドナー) 血漿由来 FVIII 濃縮製剤は, この 16 年間に 4,148 例の治療

Table 5. Number of patients with rare congenital blood coagulation defects known to UK haemophilia centres, with the number treated with blood products during 1996 and the number on home treatment.

Coagulation defect	Number of patients		
	On register in 1996	Treated in 1996	On HT in 1996
Fibrinogen deficiency	79	6	-
Prothrombin deficiency	11	1	-
Factor V deficiency	50	6	-
Factor VII deficiency	164	17	2
Factor X deficiency	84	17	7
Factor XI deficiency	610	29	-
Factor XII deficiency	543	3	-
Factor XIII deficiency	26	11	2
Combined XI + XII deficiency	11	-	-
Combined II + VII + X deficiency	5	-	-
Combined V + VIII deficiency	19	5	-
Combined XI + VIII deficiency	7	1	-
Combined VIII + IX deficiency	1	-	-
Other combined defects	43	2	1
Platelet defects	559	26	5
Total	2212	124	17

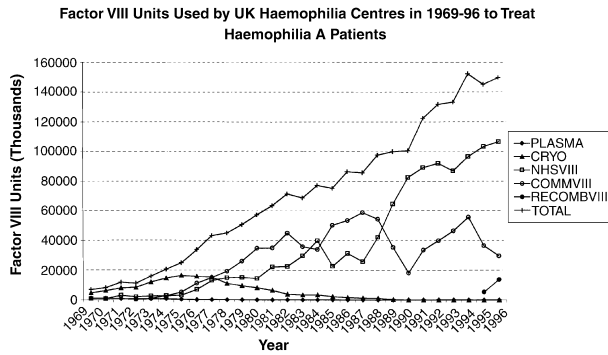


Fig. 2. The consumption of factor VIII in the UK 1969-96. Total consumption is illustrated, as well as the separate amounts of NHS (BPL or PFC) and commercial products.

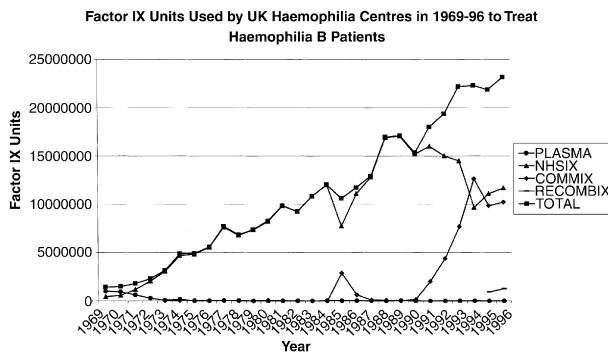


Fig. 3. The consumption of factor IX in the UK 1969-96. Total consumption is illustrated, as well as the separate amounts of NHS (BPL or PFC) and commercial products.

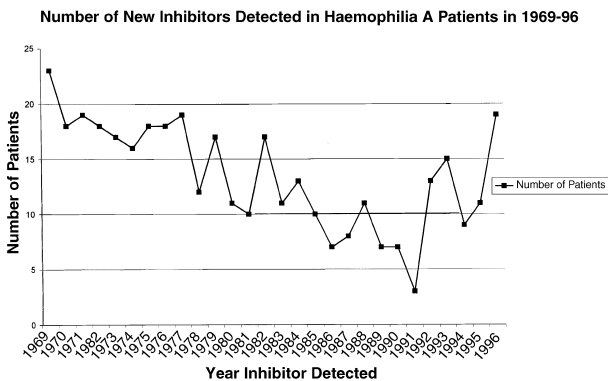


Fig. 4. The number of new inhibitors (factor VIII antibodies) detected in haemophilia A patients in 1969-96.

に使用された。また、同期中に3,219例の血友病A患者が複数種の市販濃縮製剤の投与を受けていた。ヒト由来血液製剤（ドナーの人種・国籍を問わず）の投与を受けた血友病A患者は4,834例であった。

NHSにより製造された加熱処理FIX製剤が1986

年に導入されて以来、市販FIX製剤の使用は劇的に減少したが、1989年からはこれが再度増加傾向に転じた。この理由は、重症FIX欠乏症をもつ患者の手術では血栓塞栓症のリスクがあるため高純度FIX濃縮製剤を使用すべきとの勧告がこの直前に出されたためである⁽²⁰⁾。これに対し、NHS側の製造元は中純度濃縮製剤を製造するコストと同等のコストで高純度FIX濃縮製剤を生産することにより対処した。このように、1993年までには英国の全患者が高純度血漿FIX製剤に切り替えた。

血友病A患者に対するクリオ製剤の使用はこの期間中に中止されたが、同期中に1,583例の血友病A患者の治療にこれが用いられていた。1981年には610万ユニットのFVIIIクリオ製剤が使用されていた。英国において血友病治療にクリオ製剤が使用された最後の年は、記録によると1992年で、この年のFVIIIクリオ製剤の使用量は1,000ユニットのみであった。

興味深いことに、一定して重症血友病A患者の約85%は毎年治療を必要としていた。これは、重症であってもかなり多くの患者が1年間まったく治療を受けずに過ごせることを示唆している。

インヒビターをもつ患者の治療

Table 6に1981～1996年の各年に治療を受けたFVIIIインヒビターをもつ血友病A患者の数と、これらの患者が投与を受けた治療薬およびその量を示した。1996年には、1,040万ユニットのヒトFVIII濃縮製剤が使用されていた。この期間中、活性化プロトロンビン複合体濃縮製剤に代わるものとして中純度FIX製剤が英国全土で広く使用されていた。また、この期間中、ブタFVIII製剤(Hyate:C)の使用量は徐々に減少し、代わってFEIBAおよび遺伝子組換え活性化FVII(rFVIIa)製剤(NovoSeven)の使用量が増加した。ブタFVIII製剤の使用量はこの期間の初期に100万ユニット前後であったが、1995年には42万ユニットへと減少した。この製剤は、一部のバッチでブタパルボウイルスが認められた後、1996年の秋に市場から引き上げられた。この年の英国におけるブタFVIII製剤の使用量は156,000ユニットに止まった。これとは対照的に、FEIBAの使用量は1981年には100万ユニットであったが、1996年には600万ユニット

Table 6. Total materials used (at hospital and for home treatment) in 1981–96 to treat haemophilia A patients who had FVIII antibodies (inhibitors).

Year	Number of patients treated	Factor VIII units				Other materials (u)					
		Cryoprecipitate	NHS concentrate	Commercial concentrate	Total human FVIII	Porcine FVIII	NHS FIX	FEIBA*	Autoplex	Commercial FIX	rVIIa**
1981	135	133 000	1345 000	4186 000	5664 000	924 000	377 000	1119 000	336 000	-	-
1982	149	87 000	763 000	5001 000	5851 000	1183 000	1388 000	1573 000	501 000	-	-
1983	139	100 000	1299 000	4158 000	5557 000	1513 000	1217 000	1058 000	417 000	-	-
1984	157	62 000	1193 000	4459 000	5714 000	2020 000	2533 000	475 000	132 000	-	-
1985	141	19 000	670 000	5910 000	6599 000	1689 000	1543 000	834 000	169 000	1082 000	-
1986	169	65 000	1519 000	4469 000	6053 000	1078 000	1460 000	1554 000	592 000	447 000	-
1987	145	3 000	1293 000	6499 000	7795 000	1204 000	1806 000	2107 000	23 000	3 000	-
1988	167	91 000	1044 000	5675 000	6810 000	684 000	1929 000	3538 000	207 000	-	-
1989	168	-	4359 000	3597 000	7956 000	429 000	1289 000	2588 000	168 000	-	871.1
1990	172	2 000	3989 000	987 000	4978 000	741 000	1858 000	2625 000	174 000	-	984.9
1991	139	-	3632 000	2634 000	6266 000	884 000	1371 000	3781 000	96 000	-	84.3
1992	109	-	5458 000	2110 000	7568 000	706 000	1397 000	5294 000	65 000	85 000	-
1993	113	-	5740 000	910 000	6650 000	429 000	1688 000	6477 000	99 000	10 000	961.6
1994	123	-	4116 000	5049 000	9165 000	329 000	1052 000	9051 000	376 000	42 000	561.7
1995	145	-	5457 000	6498 000	11 955 000	420 000	1633 000	4971 000	-	-	2071.6
1996	106	-	6241 000	4190 000	10 431 000	156 000	2038 000	6043 000	438 000	9 000	1059.2

*FEIBA, Factor VIII inhibitor by passing activity; **mg.

へと増加した。ブタ FVIII 製剤が一時的に市場から引き上げられる前の年である 1995 年には、ブタ FVIII 製剤は全供給量の 16% (7 万ユニット) がインヒビターをもつ血友病 A 患者の在宅療法に使用されたのに対して、FVIII 濃縮製剤は 62%、FEIBA は 37% が在宅療法に使用された。rFVIIa 製剤 (NovoSeven) は 1990 年に少数のセンターで試験的に治験用量により初めて使用され、1996 年には 1430.2 mg に増量された (先天性血友病 A でインヒビターをもつ患者では 1059.2 mg; 先天性血友病 B でインヒビターをもつ患者では 322 mg; 後天性血友病 A 患者では 49 mg)。

von Willebrand 病の治療

von Willebrand 病患者の治療に使用された FVIII 製剤の量は、1981 年から 1996 年にかけて 220 万ユニットから 590 万ユニットへと増加した。クリオ製剤は 1994 年に最終的に von Willebrand 病の治療から除外された。さらに、この期間中 813 例が DDAVP での治療を受け、138 例が EACA (ε-アミノカプロン酸) やトラネキサム酸の投与を受けた。von Willebrand 因子 (vWF) 特異的濃縮製剤は 1990 年に利用できるようになり、1990 ~ 1996 年にかけて合計 68 例の治療に 380 万ユニットの vWF 製剤が使用された。

死 因

UKHCDO データベースに登録された患者は Office of National Statistics (ONS) にも記録され、先天性出血性疾患患者として登録されている患者が死亡すると、その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へ送られることになっている。このシステムによって、血友病患者の死亡に関するデータの正確さが格段に向上した。これらの患者の死亡に関する詳細な分析結果が既に発表されている (7)。

1981 ~ 1996 年に死亡が報告された血友病 A 患者 1,190 例、血友病 B 患者 108 例、von Willebrand 病患者 155 例の死因を Table 7 に示した。この期間中における血友病 A 患者の主な死因は AIDS で、これにより 564 例 (38%) が死亡している。AIDS は 1987 年以來英国において血友病患者の死因の第 1 位となっている。死因の第 2 位は脳内出血で [159 例 (10%)], 次いで癌 [129 例 (9%)], 心筋梗塞そして他の心疾患 [88 例 (6%)], 肺炎などの呼吸器系疾患 [89 例 (6%)] が続いている。消化管出血や術後出血などの様々なタイプの出血により 32 例が死亡している。78 例は肝疾患で死亡し、28 例は事故で死亡、15 例は自殺した。血友病 B 患者では脳内出血が死因の第 1 位 (14%) で、次いで癌 (10%), 心筋梗塞および他の心疾患 (7%) が続いている。血友病 B 患者の死亡例のうち HIV 陽性であったのは 15 例 (14%) のみであった。

1981 ~ 1996 年にかけて、159 例の von Willebrand 病患者が死亡した。死因は、20 例 (13%) が癌、15 例 (9%) が虚血性心疾患、他の 15 例 (9%) が呼吸器系疾患、11 例 (7%) が脳内出血または脳卒中であった。7 例は事故による死亡であった。von Willebrand 病患者の死亡例のうち 6 例が血清中抗 HIV 抗体陽性であった。

Table 7. Deaths in 1981–96 of haemophilia A, haemophilia B and von Willebrand disease patients.

Cause (as reported by haemophilia centre)	Number of patients*			
	Haem. A	Haem. B	von Willebrand	Total
AIDS	546 (546)	12 (12)	6 (6)	564 (564)
Cerebral haemorrhage/stroke	132 (32)	16 (1)	11	159 (33)
Cancer	95 (18)	14 (1)	20	129 (19)
Ischaemic heart disease	65 (7)	8	15	88 (7)
Aortic stenosis	3 (1)	–	–	3 (1)
Respiratory problems				
Pneumonia (not PCP)	53 (20)	5	7	65 (20)
Chronic obstructive airways disease	5	–	–	5
Pulmonary tuberculosis	1	–	–	1
Pulmonary oedema	1 (1)	–	1	2 (1)
Pulmonary embolism	–	1	4	5
Acute asthma attack	2	–	–	2
Chest infection	4	–	1	5
Bronchitis	1	–	–	1
Respiratory failure	–	1	1	2
Emphysema	–	–	1	1
} 89 (21)				
Liver disease	69 (41)	6 (1)	3	78 (42)
Septicaemia	14 (10)	1	1	16 (10)
Haemorrhage				
G.I. bleed	11 (3)	2	–	13 (3)
Retroperitoneal bleed	5 (3)	–	–	5 (3)
Throat haemorrhage	1	–	–	1
Iliopsoas bleed	1	–	–	1
Intra-abdominal bleed	3 (1)	–	–	3 (1)
Haemorrhage (misc.)	8 (2)	1	–	9 (3)
} 32 (10)				
Renal failure	8 (3)	1	2	11 (3)
Acute myeloid leukaemia	2	–	–	2
Hodgkin's disease	5 (1)	–	–	5 (1)
Non-Hodgkin's lymphoma	2	–	1	3
Post-operative complications	11 (1)	3	2	16 (1)
Accident				
RTA	9 (4)	1	2	12 (4)
Head injury	5 (3)	2	2	9 (3)
Fractured femur	1	–	–	1
Inhalation of vomit	1	–	–	1
Fall	–	1	1	2
Drowning	–	–	1	1
Smoke inhalation – fire at home	–	–	1	1
Killed in France – no details	1	–	–	1
} 28 (7)				
Suicide	10 (4)	3	2	15 (4)
Overdose (not suicide)	5 (2)	1	1	7 (2)
Intestinal obstruction	1	–	–	1
Staphylococcal peritonitis	1	–	–	1
Cot death	2	1	–	3
Ruptured spleen	3	–	–	3
Perforated peptic ulcer	1 (1)	–	–	1 (1)
Haemophilic pseudotumour	2 (1)	–	–	2 (1)
Graft v Host disease	–	–	1	1
Perforated aortic aneurysm	2	–	–	2
Ruptured oesophagus	–	1	–	1
Ruptured splenic artery	–	–	1	1
Abdominal aneurysm	–	–	1	1
Acute infection	1 (1)	–	–	1
Legionnaires disease	1	–	–	1

考 察

本稿は、1981年から1996年までをカバーしている。この期間中には、数多くの重大イベントがあった。例として、最初のAIDS症例が報告されたことやC型肝炎ウイルスの特定などが挙げられる。1984年にはFVIIIをコードしている遺伝子のクローニングに成功した。その10年後には、英国においてrFVIII製

剤が認可され、1995年にはrFIX製剤の最初の臨床試験が開始された。

1987年以来、英国ではHIV感染による深刻な数の死亡例が報告され、これはこの期間中の英国血友病患者における死因の第1位であった。英国では、重症血友病A患者が最も頻繁にこの血液伝播性ウイルスに感染し、血友病B患者ではこの割合は有意に低かった。加熱処理された市販のFVIII製剤は、英国で

Table 7. (Continued).

Cause (as reported by haemophilia centre)	Number of patients*			
	Haem. A	Haem. B	von Willebrand	Total
Gastroenteritis	1	–	–	1
Epileptic fit	1 (1)	–	2	3 (1)
Cerebral palsy	–	–	1	1
Combined immune deficiency	1	–	–	1
Undiagnosed metabolic disorder	–	–	1	1
Senility/Alzheimer's disease	2	–	–	2
Natural causes	1	–	–	1
Unascertainable	2 (2)	1	–	3 (2)
Not known	88 (4)	26	66	180 (4)
Total	1190 (713)	108 (15)	159 (6)	1457 (734)

* () = number of HIV+ patients.

は1984年12月に認可され、翌年の7月に加熱処理されたNHS FVIII製剤(8Y; BPL社)が利用可能になった。このため、1985年初頭には医師および患者の間に米国から輸入された加熱処理濃縮製剤とそれと同等の加熱処理されていない英国産製剤のどちらかを選ばざるを得ないというジレンマが明らかにみられた。この重大局面において、英国産製剤を使用することを選択した患者の一部がHIVに曝露された可能性があることは一般的に認められているが、加熱処理された市販のFVIII製剤でのHIV抗体陽性転換が1986年に報告され、結果としてこの製剤が英国市場から引き上げられたことを思い出す必要がある⁽²¹⁾。BPL社が8Yの製造のために開発したウイルス不活化処理法には、80°Cで72時間加熱処理する工程が含まれている。8Yの開発に引き続きUKHCDOの管理下のもとに実施された臨床試験では、この工程がC型肝炎ウイルスに対しても有効であることが示された⁽¹⁰⁾。この中純度FVIII濃縮製剤は、現在でも英国で広く利用されている。rFVIII製剤は英国では1994年に使用され始めたが、高価であることから多数の地域において予算の割り当てが保健当局により拒否された。1994～1995年に使用されたFVIII製剤のうち、遺伝子組換え型製剤は4%を占めるにすぎなかったが、1996年には16%を占めるに至った。16歳以下のすべての患者の治療に遺伝子組換え型製剤を用いることが認可されたのは1998年の2月になってからであった。

興味深いことに、保因者検出検査や出生前診断が広く利用できるようになったにもかかわらず、年間

の血友病男児出生数は減少していない(Figure 1)。いくつかの調査では、胎児が血友病であることが明らかになったとしても、中絶を希望する血友病保因者妊婦はごく少数にすぎないことが示されている^(16,22)。この理由は複雑であり、妊婦にとって中絶が受け入れ難いことを反映しているか、あるいは出血予防療法の発達や新しくより安全な製剤が使用可能であることから、妊婦達の間で新世代の血友病児がほぼ正常なライフスタイルを送ることが可能であるという認識が高まっていることを反映しているのかもしれない。また、血友病患者の寿命が延長したことに加え、より安全な製剤が利用できるようになったことにより、先進国における血友病患者人口は徐々に増加すると考えられる。オランダで実施されたある研究では、HIVに曝露された血友病患者が比較的少ない国では、次世代には血友病患者の人口が20%増加すると予測している⁽²³⁾。

英国血友病A患者の約6%はFVIIIインヒビターをもつと報告されている。様々な純度の治療薬が導入されたにもかかわらず、この割合は1981年以来(実際にはここ30年間)ほとんど変化していない。他の研究でも報告されていることであるが、インヒビターは通常の場合は治療後最初の数年以内に発現するため、多くの患者では5歳未満でインヒビターが発現する。1990～1993年を対象に実施された調査では、高純度血漿由来濃縮製剤の導入後にインヒビターの発生頻度が増加したことを示す証拠は認められなかった⁽¹¹⁾。1994年後期には英国においてrFVIII製剤が利用可能になったのは事実であるが、1998年の

初頭に政府が16歳以下の患児や治療を必要とする頻度の低い成人患者に対する資金援助を提供し始めるまでは、その利用は限られていた。したがって本稿において、rFVIII製剤の使用とインヒビター発現との関連について評価することは不可能である。この調査においてFVIIIインヒビターを発現した患者の約1/4では、インヒビターが発現する前のFVIII値は測定可能なレベルにあった。1998年に発表されたある研究では英国およびオランダ、米国の軽症～中等症血友病A患者26例におけるインヒビターの発現を報告している⁽²⁴⁾。これに対し、FIXインヒビターの発現は極めて稀である。他の研究では、FIXインヒビターをもつ患者は全例が5歳未満で発現しており、いずれもFIX値は2IU/dl未満であった。英国人患者を対象とした調査では、高頻度に重大な遺伝子欠失がみられている⁽²⁵⁾。

登録患者に関する我々のデータは完全でかつ正確と我々は考えているが、軽症 von Willebrand 病患者については多くの症例が未だ未確認であることは確かである。von Willebrand 病としてデータベースに登録されている患者の数は今や血友病A患者のそれに近づいており、この疾患が英国において最も頻度の高い遺伝性血液凝固障害であることは疑いの余地がない。血友病とは異なり、登録されている von Willebrand 病患者のうち重症表現型をもつ患者はわずかにすぎない。後天性血友病患者の数も増加傾向にあるが、これもおそらくこの疾患に対する認識の高まりを反映してのものであろう。

今回検討の対象とした期間中、ウイルス伝播リスクを低下させるために加熱処理やその他の手法を用いて製造された血液製剤（モノクローナルを用いて製造された製剤、さらにより最近では遺伝子工学的的手法を採り入れて製造された製剤）が次々と導入された。

1981年以降、FVIIIおよびFIX製剤の使用量は大幅に増加し、これはより多くの患者がこれらの製剤を利用可能になったことや、患者のニーズと治療への熱意に応えるべく、より集中的な治療レジメンが採用されるようになったことを示している。今回対象期間となったいずれの年においても重症患者のうちの15%は明らかに補充療法を受けていなかった点が

注目される。

様々なタイプのFVIII欠乏症の治療に1996年に使用されたヒトFVIII製剤の総量は1億9,260万ユニットであった。これは1981年の総使用量に比べると193%の増加である。興味深いことに、AIDSが出現したにもかかわらず、この増加傾向に特に減速はみられず、逆にHIV関連の合併症を有する患者での侵襲的診断的検査における因子補充の必要性からこの増加傾向に寄与していたとも考えられた。

FIX製剤の総使用量はより大きな伸びを示し、1981年には127万ユニットであったが、1996年には2,950万ユニットへと増加した。また、注目すべきは、1960年代初頭からNHS製FIX製剤が市場を独占してきたが、1985年に市販の濃縮製剤が使用され始め、1996年には市販のFIX製剤の使用量がNHS製FIX製剤（NHSドナー由来）の使用量を上回った。

この期間中（1981～1996年）の血友病患者の死因記録（血友病A患者1,190例、血友病B患者108例、von Willebrand病患者159例）は幾分ではあるが、これらの患者集団における異なる治療法や血漿入手源に関連するリスクを反映していると考えられる。血友病A患者において最も頻度の高い死因はAIDSであり、脳内出血と癌がこれに続いている。肝疾患による血友病A患者の死亡は69例（5.8%）が報告され、血友病B患者では6例（6%）が報告された。対照的に、von Willebrand病患者における死因の第1位は癌（13%）で、次いで呼吸器系疾患（9%）、虚血性心疾患（9%）、脳内出血（7%）がこれに続いている。AIDSによる死亡は6例（4%）であった。興味深いことに、von Willebrand病患者における虚血性心疾患による死亡例の割合は、血友病患者におけるそれと同等であった。

謝 辞

本稿は、UK Haemophilia Centre Doctors' Organizationを代表して発表されたものであるが、英国各地の関係者からのご支援なくしては実現不可能であった。原稿作成のために多大なるお時間を割いていただいたオックスフォード血友病センターのPatricia Wallaceさんに感謝の意を表したい。

References

- 1 Spooner RJD, Rizza CR. Development of a national database to provide information for the planning of care of patients with congenital blood coagulation defects. In: Rizza CR, Lowe G. eds. *Haemophilia and Other Inherited Bleeding Disorders* London: W B Saunders. 1997: 435–53.
- 2 Craske J, Spooner RJD, Vandervelde EM. Evidence for existence of at least two types of factor-VIII-associated non-B transfusion hepatitis. *Lancet* 1978; ii: 1051–2.
- 3 AIDS Group of the United Kingdom Haemophilia Centre Directors. Prevalence of antibody to HTLVIII in haemophiliacs in the United Kingdom. *Br Med Journal* 1986; **293**: 175–6.
- 4 AIDS Group of the United Kingdom Haemophilia Centre Directors with the co-operation of the United Kingdom Haemophilia Centre Directors. Prevalence of antibody to HIV in haemophiliacs in the United Kingdom: a second survey. *Clin Lab Haemat* 1988; **10**: 187–91.
- 5 AIDS Group of the United Kingdom Haemophilia Centre Directors with the co-operation of the UK Haemophilia Centre Directors. Seropositivity for HIV in UK haemophiliacs. *Philos Trans R Soc Lond* 1989; **325**: 179.
- 6 Darby SC, Rizza CR, Doll R, Spooner RJ, Stratton IM, Thakrar B. Incidence of AIDS and excess of mortality associated with HIV in haemophiliacs in the United Kingdom: report on behalf of the directors of haemophilia centres in the United Kingdom. *Br Med J* 1989; **298**: 1064–8.
- 7 Darby SC, Ewart DW, Giangrande PLF, Dolin PJ, Spooner RJD, Rizza CR on behalf of the UK Haemophilia Centre Directors' Organisation. Mortality before and after HIV infection in the complete UK population of haemophiliacs. *Nature* 1995; **377**: 79–82.
- 8 Darby SC, Ewart DW, Giangrande PLF, Spooner RJD, Rizza CR for the UK Haemophilia Centre Directors' Organisation. Importance of age at infection with HIV-1 for survival and development of AIDS in UK haemophilia population. *Lancet* 1996; **347**: 1573–9.
- 9 Darby SC, Ewart DW, Giangrande PLF *et al.* for the UK Haemophilia Centre Directors' Organisation. Mortality from liver cancer and liver disease in haemophilic men and boys in the UK given blood products contaminated with hepatitis C. *Lancet* 1997; **350**: 1425–31.
- 10 Rizza CR, Fletcher ML, Kernoff PBA. Confirmation of viral safety of dry heated factor VIII concentrate (8Y) prepared by Bio Products Laboratory (BPL): a report on behalf of the UK Haemophilia Centre Directors. *Br J Haematol* 1993; **84**: 269–72.
- 11 Colvin BT, Hay CRM, Hill FGH, Preston FE for the Inhibitor Working Party on behalf of the United Kingdom Haemophilia Centre Directors' Organisation. The incidence of factor VIII inhibitors in the United Kingdom. 1990–93. *Br J Haematol* 1995; **89**: 908–10.
- 12 Biggs R, Spooner R. Haemophilia treatment in the United Kingdom from 1969 to 1974. *Br J Haematol* 1977; **35**: 487–504.
- 13 Saad S, Rowley G, Tagliavacca L, Green PM, Giannelli F, and the UK Haemophilia Centres. First report on UK database of haemophilia B mutations. *Thromb Haemost* 1994; **71**: 563–70.
- 14 Wasseem NH, Bagnall R, Green PM, Giannelli F and the Haemophilia Centres. Start of UK confidential haemophilia database: analysis of 142 patients by solid phase fluorescent chemical cleavage of mismatch. *Thromb Haemost* 1999; **81**: 900–5.
- 15 Rizza CR, Spooner RJD. Treatment of haemophilia and related disorders in Britain and Northern Ireland during 1976–80. Report on behalf of the directors of haemophilia centres in the United Kingdom. *Br Med J* 1983; **286**: 929–33.
- 16 Kadir RA, Economides DL, Braithwaite J, Goldman E, Lee CA. The obstetric experience of carriers of haemophilia. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; **104**: 803–10.
- 17 Biggs R. Jaundice and antibodies directed against factors VIII and IX in patients treated for haemophilia or Christmas disease in the United Kingdom (on behalf of the Directors of 37 Haemophilia Centres in the United Kingdom). *Br J Haematol* 1974; **26**: 313–29.
- 18 von Willebrand Working Party of the United Kingdom Haemophilia Centre Directors' Organisation. Guidelines for the diagnosis and management of von Willebrand disease. *Haemophilia* 1997; **3** (Suppl. 1): 1–25.
- 19 Peyvandi F, Mannucci PM. Rare coagulation disorders. *Thromb Haemost* 1999; **82**: 1207–14.
- 20 United Kingdom Haemophilia Centre Directors' Organisation Executive Committee. Recommendations on choice of therapeutic products for the treatment of patients with haemophilia A, haemophilia B and von Willebrand's disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1992; **3**: 205–14.
- 21 Williams MD, Skidmore SJ, Hill FGH. HIV seroconversion in haemophilic boys receiving heat-treated factor VIII concentrate. *Vox Sang* 1990; **58**: 135–6.
- 22 Varekamp I, Suurmeijer TP, Brocker-Vriends AH *et al.* Carrier testing and prenatal diagnosis for haemophilia: experiences and attitudes of 549 potential and obligate carriers. *Am J Med Genet* 1990; **37**: 147–54.
- 23 Rosendaal FR, Briët E. The increasing prevalence of haemophilia. *Thromb Haemost* 1990; **63**: 145.
- 24 Hay CRM, Ludlam CA, Colvin BT *et al.* Factor VIII inhibitors in mild and moderate-severity haemophilia A. *Thromb Haemost* 1998; **79**: 762–6.
- 25 Giannelli F, Anson DS, Rees GJG, Boyd Y, Rizza CR, Brownlee GG. Gene deletions in patients with haemophilia B and anti-factor IX antibodies. *Nature* 1983; **303**: 181–2.