

## 東北地方における血友病インヒビター調査のまとめ

菅原宏文<sup>1,2</sup>, 鈴木宗三<sup>1</sup>, 惣宇利正善<sup>2</sup>, 小嶋哲人<sup>3</sup>, 一瀬白帝<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>東北止血血栓研究会血友病インヒビターワーキンググループ事務局

<sup>2</sup>山形大学医学部分子病態学講座

<sup>3</sup>名古屋大学医学部保健学科検査技術科学専攻

(平成23年4月8日受理)

### 要 旨

**【目的】**東北地方においては、従来の調査で血友病の頻度は国内の他地域と同等であるにも拘わらず、凝固第VIII/8因子インヒビターの発生は全国平均に較べて少なく、更に検討が必要と考えられたので、新たに調査を行なった。

**【方法と結果】**2006年調査の東北地方全患者数(合計401名)の20.4%にあたる81例の調査票が回収され、うち血友病A14例について第VIII/8因子イントロン22逆位を検索した。出血症状等臨床所見は従来知られている所見と同様であった。凝固因子製剤による定期補充療法は、重症度、年齢層を問わず約50%の例で行われており、全国と同様の普及が見られた。インヒビターの保有率は全血友病患者の9.9%、血友病A患者の11.9%、血友病A重症型の19.5%であり、全国と同等の結果であった。第VIII/8因子イントロン22逆位は検索し得た血友病A症例の29%に認められ、少数例の検討であるが、全国とほぼ同等の結果であった。インヒビター症例では検索し得た2例中1例に認められた。

**【結論】**今回の調査ではインヒビターの保有率、代表的な第VIII/8因子遺伝子異常の保有率とも東北地方の地域的特異性は認められず全国とほぼ同等であり、同レベルの医療が保証されていると思われる。

キーワード：血友病、調査票、インヒビター発生率、第VIII/8因子遺伝子イントロン22の逆位

### I. 緒 言

血友病の補充療法に伴うインヒビター(以下インヒビター)の発生は、本症治療上の大きな問題の一つである<sup>1)</sup>。インヒビターの保有率は、国、人種、施設等によって異なった数値が報告されているが、2004年のデータによれば、東北

地方においては血友病の頻度は国内の他地方と同等<sup>2,3)</sup>であるにも拘わらず、インヒビター保有率は、全国平均の約3%に対して1%前後<sup>4)</sup>と低く(表1)、何らかの地域的特異性の存在の可能性も含めて更に調査検討が必要と考えられた。

血友病Aで最も特徴的な第VIII/8因子の遺伝子異常はイントロン22の逆位<sup>5)</sup>で、重症型の約4割<sup>6)</sup>に検出され、この他には欠失やナンセン

表1 東北地方における血友病患者数、有病率、およびインヒビター保有率

地域	人口 (2002) <sup>1*</sup>	血友病患者数 (2002) <sup>2*</sup>	有病率(人口1000 人あたり)
北海道	5,683,062	212	0.037
東北	9,817,589	394	0.040
関東甲信越	46,012,784	1339	0.029
北陸	3,130,772	103	0.033
中部	14,775,732	609	0.041
近畿	20,855,585	800	0.038
中国	7,732,499	247	0.032
四国	4,154,039	136	0.033
九州	14,763,781	543	0.037
全国	126,925,843	4683	0.036

1\* 人口動態調査 2002 総務省,

2\* 血液凝固異常全国調査, 平成14年(2002)度報告書, エイズ予防財団

地域	男性人口 <sup>*1</sup>	血友病 患者数 <sup>*2</sup>	有病率 <sup>*3</sup>	インヒビター 患者数 <sup>*4</sup>	インヒビター 保有率(%)
東北	4,718	394	8.3	5	1.3
全国	62,252	4,683	7.5	147	3.1

\*1 人口動態調査 2002 総務省, (千人),

\*2 血液凝固異常全国調査, 平成14年(2002)度報告書, エイズ予防財団,

\*3 男性人口10万人あたりの有病率,

\*4 N社2004年次データ, 血友病A, Bをあわせた患者数

ス点変異、ミスセンス変異などがある<sup>7)</sup>。インヒビターは、血友病Aでは欠失例、ナンセンス点変異など<sup>8)</sup>に、血友病Bでは遺伝子の欠損、欠失例などに出現率が高い<sup>9)</sup>とされている。

我々は東北止血血栓研究会の中に東北血友病インヒビターワーキンググループ(HIWG)を発足させ、東北地方の血友病患者の実情やインヒビター保有状況を調査し、インヒビター保有患者については2. 症例の第VIII/8因子遺伝子変異についても検討した。

## II. 対象と方法

対象は東北6県に在住する血友病A、B症例で、主治医に対して病型、重症度<sup>10)</sup>、出血頻度、インヒビターの有無、出血の予防/治療方法などをアンケート形式で調査した(図1)。

あわせて採取した血液検体の第VIII/8、第IX/9因子活性、抗原量を測定して、更にインヒビター等の検査を行った。

今回の調査では、同意の得られた24症例(血友病A19、血友病B5例)について検体のDNAの抽出を行い、このうち血友病Aにつきサザンブロット法および特異的PCRを用いて第VIII/8因子遺伝子(F8)イントロン22逆位について検索した。F8のイントロン22に存在する*int22h-1*

をはさむプライマーと、テロメア側に存在する*int2h-2-3*の近傍の配列を用いたプライマーでPCRを行い、正常の12, 10 kbのDNA断片を生じるか、逆位例の11 kbのものが増幅されるかによって遺伝子診断した。また、*BclI*消化したゲノムDNA検体のサザンブロットにより、正常の21.5, 16, 14 kbのDNA断片が検出されるか、近位型逆位の20, 16, 15.5 kb、あるいは遠位型の20, 17.5, 14 kbのパターンとなるかによって判定した。

なお、本研究は山形大学医学部倫理委員会の承認を得てヘルシンキ宣言に従って実施された。

## III. 結果

### 1. アンケートと臨床検査による調査結果

#### 1) 症例数、重症度分類およびインヒビターの保有率

調査票回収症例数は81例(図2)で、2006年エイズ予防財団調査に<sup>11)</sup>よる東北地方症例数(401例)の20.1%であった。血友病Aは67例で、重症41例(59.7%)、中等症11例(16.4%)、軽症12例(17.9%)、重症度不明3例(4.5%)であった。血友病Bは14例で、重症6例(42.9%)、中等症3例(21.4%)、軽症2例(14.2%)、重症度不明3例(21.4%)であった。インヒビター陽性は8例(5 BU/ml以上のハイレスポンダー4

東北地方における血友病インヒビター調査のまとめ

**東北血友病インヒビター調査票**

		施設名・診療科	
記載医師名	患者略名(匿名化)		
記載日	年 月 日	登録番号	— —
生年月日	年 月 日生	病型 (重症度*)	血友病A(重・中・軽・不明)* (凝固因子活性(FⅧ:C) %) 血友病B(重・中・軽・不明)* (凝固因子活性(FⅨ:C) %)
現在の状況	年 月 日 現在	入院・通院	在宅自己注射・病院注射
出血予防・治療の方法			
インヒビター種 (インヒビター群)	現在有・無・不明・過去に有 (BU/ml)	インヒビター確認日	年 月 日 / 不明
インヒビターの治療方法	バイパス製剤:	免疫抑制剤:	その他:
その他			

\*重症度は、重症は凝固因子活性が1%未満、中等度は1~5%未満、軽度は5%以上、不明の場合は、直近の診断データを参考として記載する。

※ 患者略名は、各施設が匿名化している略名で可。  
 ※ 登録番号は、施設/科別の番号を別紙リストより選択し、その後に、施設/科内の患者番号を記載してください。  
 ※ HIV 陽性の場合は、各施設の取り決めに従って検体にその旨記載してください。  
 ※ 調査票は、原本は主治医側で保管し、コピー1部を80円切手が貼付された同封の封筒に入れ、東北HWD事務局(山形大学)までお送りください。  
 ※ 記入上の不明な点については、東北HWD事務局(山形大学医学部 血液・腫瘍分子病態学分野 Tel: 023-628-5276)にお問い合わせください。  
 ※ なお、インヒビターの測定は、約半年の間隔おいてなるべく2回実施してください。

【事務局記入欄】

インヒビター測定(初回)	年 月 日	インヒビター値( BU/ml)
インヒビター測定(2回目)	年 月 日	インヒビター値( BU/ml)

図1 調査票

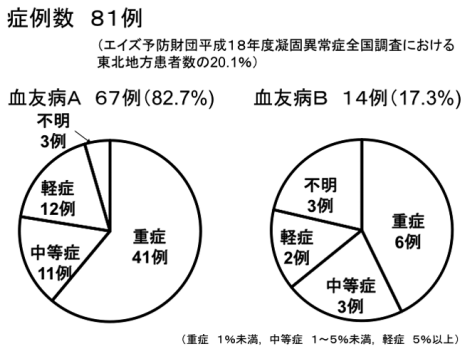


図2 調査症例数および重症度分類

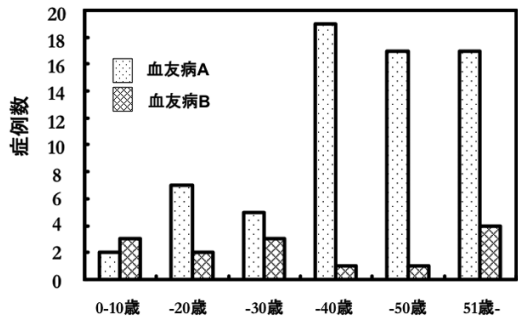


図3 調査症例の年齢分布

例、それ以下のローレスポンドー4例；BUはBethesda Unitの略でインヒビターの力価を表す)で、全例重症型血友病Aであった。うち1例は今回の調査で初めてインヒビターが検出された。インヒビター保有率は全血友病患者の9.9%、血友病Aの11.9%、重症型血友病Aの19.5%であった。

2) 年齢分布と重症度分類

(a)年齢分布(図3)

血友病Aでは2~56歳、平均36歳、血友病Bは2~59歳、平均31歳であった。

(b)年齢と重症度(図4)

血友病A、血友病Bとも比較的年齢の低い患者群は重症型が多く、軽症型は年齢の高い群に

血友病A

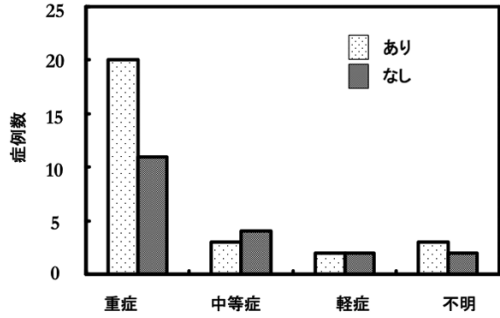
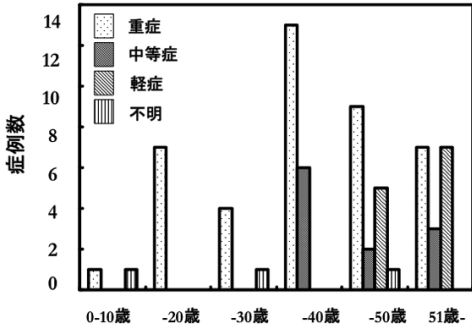


図6 重症度と定期補充療法の有無

血友病B

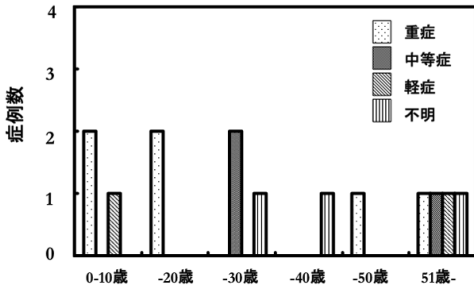


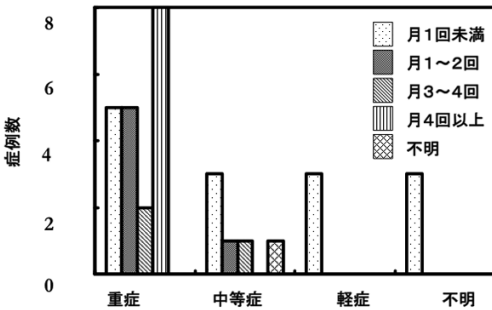
図4 年齢分布と重症度分類

多く含まれていた。

3) 重症度と出血の頻度 (図5)

血友病A、血友病Bとも重症度が高いほど出血の頻度も高く、重症型では3~4回/月以上の例が多くあり、中等症では1~2回/月以下が多く、軽症型は1回/月未満であった。

血友病A



血友病B

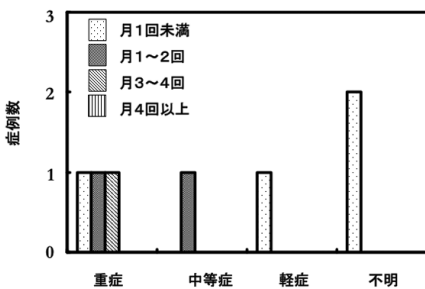


図5 重症度と出血の頻度

4) 重症度と定期補充療法の有無 (図6)

補充療法の方法について確認できた49例中重症例では31例中20例(64.5%)で定期補充療法<sup>12)</sup>が行なわれていた。他の例では約半数で行われ軽症例でも施行例が見られた。

2. 第VIII/8因子イントロン22逆位の遺伝子診断

1) 血友病A症例に於けるイントロン22逆位の保有率

第VIII/8因子イントロン22逆位は、解析可能であった血友病A14例中4例(29%)に認められた(表2)。

2) 血友病Aインヒビター症例に於けるイントロン22逆位の保有率

今回の調査でインヒビターの認められた8例のうち症例5、7の2例(いずれも血友病A、重症型、ロータイターの例)についてイントロン22逆位の解析が可能であり、症例5では遠位逆位が認められ、症例7には認められなかった(表3)。

東北地方における血友病インヒビター調査のまとめ

表2 血友病A症例に於けるVIII/8因子遺伝子イントロン22逆位の遺伝子診断

	重症	中等症	軽症	不明
逆位あり	3 (50%)	1 (33%)	0	0
遠位型	2	1		
近位型	1	0		
逆位なし	3 (50%)	2 (67%)	3	2
計	6	3	3	2

表3 血友病Aインヒビター症例とイントロン22逆位

症例	病型	年齢	インヒビター (BU/mL)	逆位の有無
ハイタイター	1 A・重症	46	118	—
	2 A・重症	27	37	—
	3 A・重症	34	14	—
	4 A・重症	33	9	—
ロータイター	5 A・重症	3	3	遠位
	6 A・重症	57	2	—
	7 A・重症	56	1	なし
	8 A・重症	56	1	—

(—は検索せず)

(ハイタイター:5 BU/mL以上、ロータイター:5 BU/mL未満)

IV. 考 案

今回の調査票回収患者数は、対象地域の推定患者数の約20%であった。このうちインヒビター保有患者は8例で、全て血友病A重症型であったので、非自己の第VIII/8因子製剤輸注に対する抗体の産生であるものと理解される。うち1例(表3、症例5)は今回初めてインヒビター陽性が明らかになっており、症例の治療管理上、適宜検査する必要があると思われる。インヒビター保有率は全血友病患者の9.9%、血友病A患者の11.9%、血友病A重症型の19.5%であった。日本に於ける血友病A症例のインヒビター保有率は約5%、血友病B症例のインヒビター保有率は約3%という報告<sup>11)</sup>があり、東北地方の血友病患者の保有率は、薬剤販売数を元に推定された従来の調査では約1%<sup>4)</sup>など全国平均と比べて低かったが、アンケート形式で行われた今回の調査では、調査症例数が推定患者数<sup>13)</sup>の約20%であったことを考慮しても東北地方においてインヒビター保有率が低いとは言えない結果であった。従って、東北地方の血友病症例においてもインヒビター発生の可能性を念頭に置く必要がある。

日本における第VIII/8因子イントロン22逆位の保有率については、重症型血友病Aの42%に認められたという報告<sup>8)</sup>がある。今回の調査では血友病A患者のうちの14例と検討症例が少ないが、4例(29%)にイントロン22逆位が認められ、全国とほぼ同等の結果であった。血友病Aインヒビター陽性例において検討した2例のうち1例にイントロン22逆位が認められ、血友病A症例ではインヒビターは重度の分子欠損のある例に多い<sup>1)</sup>とされる報告と矛盾しない結果であった。

重症度分類、出血症状、補充療法などの臨床像では、出血症状は重症型で最も多く3~4回以上/月、軽症例では1回以下/月と凝固因子欠乏の程度とよく合致した。定期補充療法は、重症型、中等症型、軽症型とも約半数で行われており、治療法の普及が進んでいることを示す結果であった。

近い将来、再びこのような調査活動を実施して、東北地方の血友病症例の実態を明らかにし、そのQOLを高める努力を継続したい。

謝 辞

本研究は、東北止血血栓研究会の指導の下にノボ ノルディスク社からのご寄付で設立された東北HIWG基金の援助で実施されたことを明記して、関係者および研究協力者各位に感謝の意を表す。第VIII/8遺伝子解析の一部には、山形大学医学部生の石原志乃さんと田中圭一君の両名が貢献した。なお、研究結果の一部は第30回日本血栓止血学会学術集会（2007年11月、三重）にて発表した。

footnote

東北血友病インヒビター調査  
Working Groupメンバー(2004)

青森県

青森県立中央病院 小児／輸血科 立花 直樹  
弘前大学医学部 第一内科 玉井 佳子  
弘前大学医学部 保健学科 病因・病態検査学

高見 秀樹

岩手県

岩手医科大学 血液内科 石田 陽治  
大船渡病院 小児科 瀧向 透  
もりおかこども病院 高砂子祐平  
盛岡赤十字病院 小児科 高野 長邦

秋田県

秋田大学医学部 第三内科 三浦偉久男  
国立病院機構 あきた病院 内科 間宮 繁夫

山形県

公立置賜総合病院 内科 佐藤 伸二  
東北中央病院 第四内科 林 朋博  
山形大学医学部 分子病態学 一瀬 白帝  
山形大学医学部 分子病態学 菅原 宏文

宮城県

東北大学医学部 血液・免疫制御学分野 佐々木 毅  
東北大学医学部 血液・免疫制御学分野 石川 正明  
仙台血液疾患センター 鈴木 宗三  
東北大学医学部 小児科 諏訪部徳芳  
国立病院機構 仙台医療センター 内科 伊藤 俊広  
国立病院機構 西多賀病院 内科 酒井 秀章  
国立病院機構 西多賀病院 内科 三浦 明  
宮城県立こども病院 血液腫瘍科 今泉 益栄

福島県

太田西ノ内病院 血液疾患センター 松田 信  
福島県立医科大学 小児科 鈴木 順造  
福島県立医科大学 第一内科 七島 勉  
(順不同、敬称略：所属は登録時のもの)

文 献

- 1) 瀧 正志：血友病患者のインヒビター．図説血栓・止血・血管学（一瀬白帝 編著），東京，中外医学社，2005；402-409
- 2) 人口動態調査，総務省，2002
- 3) 血液凝固異常症全国調査 平成14年度報告書，東京，財団法人エイズ予防財団，2003
- 4) novo nordisc社2004年次データ
- 5) Lakich D, Kazazian HH, Antonarakis SE, Gitschier J: Inversions disrupting the factor VIII gene are a common cause of severe hemophilia A. Nat Genet, 1993; 5: 236-241
- 6) Fukuda K, Naka H, Morichika S, et al: Inversion of the factor VIII gene in Japanese patients with severe hemophilia A. Int J Hematol, 2004; 79: 303-306
- 7) Hemophilia A mutation, structure, test and resource site (HAMSTeRS). Available at: <http://europium.csc.mrc.ac.uk>.
- 8) Goodeve A: The incidence of inhibitor development according to specific mutations



東北地方における血友病インヒビター調査のまとめ

- and treatment. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2003; 14 (suppl 1): 17
- 9) Hemophilia B Mutation Database.  
<http://www.kcl.ac.uk/ip/petergreen/haemBdatabase.html>
- 10) Bloom A: Inherited disorders of blood coagulation. *Haemostasis and Thrombosis*, 2nd ed. (bloom A, et al eds.), Edinburgh, London, Melbourne and New York: Churchill Livingstone, 1987 ; 393-436
- 11) 血液凝固異常症全国調査 平成17年度報告書, 東京, 財団法人エイズ予防財団, 2006
- 12) Nilsson IM, Berntrop E, Lofqvist T, Pettersson H: Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe hemophilia A and B. *J Intern Med*, 1992; 232: 25
- 13) 血液凝固異常症全国調査 平成18年度報告書, 東京, 財団法人エイズ予防財団, 2007

## **The incidence of inhibitor (anti-FVIII/8 or anti-FIX/9 alloantibody) development in patients with hemophilia in the Tohoku region (North-Eastern Japan)**

**Hirofumi Sugawara<sup>1,2</sup>, Sozo Suzuki<sup>1</sup>, Masayoshi Souri<sup>2</sup>,  
Tetsuhito Kojima<sup>3</sup>, Akitada Ichinose<sup>1,2</sup>**

*<sup>1</sup>Tohoku hemophilia inhibitor working group*

*<sup>2</sup>Department of Molecular Patho-Biochemistry & -Biology, Yamagata University  
School of Medicine, 2-2-2 Iida-Nishi, Yamagata, 990-9585 Japan*

*<sup>3</sup>Nagoya University School of Health Sciences*

### **ABSTRACT**

[Object] The incidence of inhibitor development in the Tohoku region has been reported 1% or so, in contrast to about 3% in the whole population of hemophilia patients in Japan.

[Methods and results] We organized Tohoku hemophilia inhibitor working group (Tohoku HIWG) and investigated the incidence of inhibitor development as well as inversion at intron 22 of the factor VIII/8 gene by a questionnaire survey and analysis of patients' DNA samples. The clinical features of 81 reported cases (20.4% of all patients in this region) concerning bleeding symptoms were the same as reported previously by other Japanese investigators. Factor VIII/8 or IX/9 concentrate has been used for prophylactic replacement therapy in about 50% of patients regardless of the severity of their disease states. The incidence of inhibitor development was 9.9% in our patients with hemophilia; 11.9% in patients with hemophilia A and 19.5% in patients with severe hemophilia A. Inversion at intron 22 of the factor VIII/8 gene was found in 29% of patients with hemophilia A examined here, and one among two patients with inhibitor.

[Conclusion] These results are the same as the nation-wide surveillance of the all hemophilic patients in whole Japan.

**Key words :** hemophilia, questionnaire, incidence of inhibitor, inversion at intron 22 of the factor VIII/8 gene