

「ヘモフィリア治療の新しい展開」

奈良県立医科大学小児科教授 吉岡 章

< 略 歴 >

吉岡 章 (よしおか あきら)

■現職名

奈良県立医科大学小児科 教授

■略歴

昭和45年3月 奈良県立医科大学 卒業

昭和46年10月 同小児科 助手

昭和48年5月 国立大阪病院小児科 医員(厚生技官)

昭和51年1月 奈良県立医科大学小児科 助手

昭和53年7月 同講師

昭和54年9月 西独ボン大学実験血液学および輸血学研究所に留学(～昭和54年11月)

昭和55年10月 奈良県立医科大学小児科 助教授

昭和56年8月 英国ウェールズ大学血液学教室留学(～昭和57年11月)

平成5年4月 奈良県医科大学小児科 教授

平成14年4月 奈良県立医科大学附属病院 病院長(～平成16年3月)

現在に至る

■学会等

国際血栓止血学会 理事

世界血友病連合 永久会員

日本血栓止血学会 理事

日本小児科学会 議長、理事

日本血液学会 理事

日本臨床血液学会 幹事

日本輸血学会 評議員

他 多数

■研究班等

昭和58年4月～平成5年3月 奈良県赤十字血液センター 技術部長(兼任)

平成12年4月～平成13年3月 中央薬事審議会 臨時委員

平成13年4月～ 同 委員

平成13年4月～(財)血液製剤調査機構 血友病インヒビター製剤調査研究班 班長

他多数

■受賞

平成元年9月 日本小児血液学会賞(大谷賞)

平成17年7月 昭和天皇記念血液事業基金学術賞(日本赤十字社)

本冊子は、平成17年6月5日(日)、岐阜県各務原市にて開催された岐友会講演会において奈良医大小児科吉岡章教授が講演された内容をまとめたものであり、吉岡章教授ならびに岐友会(会長:小森利朗氏)の許可を得て、日本赤十字社が作成した。

<はじめに>

初めてお目にかかる方が多いかと思えます。この2年ほど全国レベルで、全国の各友の会の責任者の方々とヘモフィリアの治療や研究をしている医師たちが集まる会がございまして、そこで小森さんと親しくさせていただいて、一度岐阜に来てくれとのことでお引き受けした次第です。

私は、血友病の勉強とはちょっと別の理由がありまして小児科医になったのですが、当時は私の先々代の教授の吉田邦男先生がいらっしゃいました。この方は昭和20年代の後半に、わが国の血友病には2つのタイプがあるんだということを初めて報告されました。それまで血友病は日本にもあるということはわかっておりましたけれども、1つの病気だと考えていたのです。あるとき、病院に来られたご兄弟の患者さんの血液と、すでに血友病とわかっていた患者さんの血液とを半分ずつ混合されたのです。

静脈から採血をして試験管にとって37℃で血液が固まるかどうかをみますと、健常者では10分以内に固まってくるものが、血友病の患者さんの場合30分たっても1時間たっても固まらない、というのがこの病気の特徴なのです。要するに血液の凝固がうまくいかない。吉田先生が検査をされたとき、もちろんこれまでに血友病とわかっていた患者さんの血液は固まらなかったし、新しく来られた患者さんの血液もやっぱり固まらなかったのです。ところが、それを1mLずつ混ぜ合わせると、見事に10分間で固まったのです。これは大変なことだということになったわけです。遺伝的にも症状も同じだし、血液が固まらないのも同じなので血友病に間違いない。しかし、血液を合わせると固まったのです。これはどういうことかという、それぞれに欠乏している因子が異なるということなんです。同じだったら、その凝固因子が共がないわけですからやっぱり固まらないんですけれども、2つ合わせたら固まったということは、よく似た病気、ほとんど同じ病気ではあるけれども、実は欠乏する因子が違うんだということが初めてわかったのです。

新しい患者さんの病気は血友病Bという病気でありまして、1952年にイギリスでクリスマス病と言われたものです。クリスマスにみつかったのか、なんだかおめでたいのかなとも思いますけれど、そうではなくて患者さんのお名前がMr.クリスマスという方だったのです。それでクリスマス病と呼ぶようになったことが教科書に書いてあります。そこで初めて血友病にはそれまで知られていたタイプと新しいタイプ、血友病Aと血友病Bとがあるということがきちんとわかったわけです。これが1952年の話です。

そのころ奈良医大に上記のご兄弟が来られてたんですけれども、血液の交叉反応(先程の混合試験)で初めてわかったわけです。当時大学にもまともな英語のジャーナルがなかったので大阪の中ノ島にあるGHQの図書館に通われて、その英語の論文を手分けをしてノートに筆記しなおして、それを持って帰ってきて勉強されたのです。血友病にはどうも新しい病気があるんだということを知り、自分たちの患者さんもこの病気に間違いないということで報告したのです。これがわが国の本当の意味での血友病の歴史の始まりではないかと思えます。

それから文部省あるいは厚生省が少しずつお金を出してくれまして全国で調査が始まり、当初100人単位であった患者さんが毎年増えていくような感じになりました。これは新しく患者さんが増えたというよりは、だんだんと登録に参加しようという医師が増えていったのです。そして一番最近のデータでは、全国にこの病気の方は約5,000人いらっやって、血友病Aの方が4,000人弱で血友病Bの方が1,000人弱ということがわかっております。

今日お話しするのは、小森会長さんから岐阜のヘモフィリアの患者さんや家族にも夢のある話をしてくれと依頼されたので、この病気は夢と挫折があつて大変だったわけでありませけれども、どちらかといえば徐々に夢の方に向かっているのではないか、ということを私は常々思っておりますので、そういうお話をしたいと思つて出てきた次第であります。

前置きが長くなりました。若干難しいところもあるかもしれませんが、できるだけわかりやすく説明するつもりですので、お聞きください。

<血友病治療の現状>

最初は、今日の血友病の治療の現状がどういふふうになっているのかというお話です。

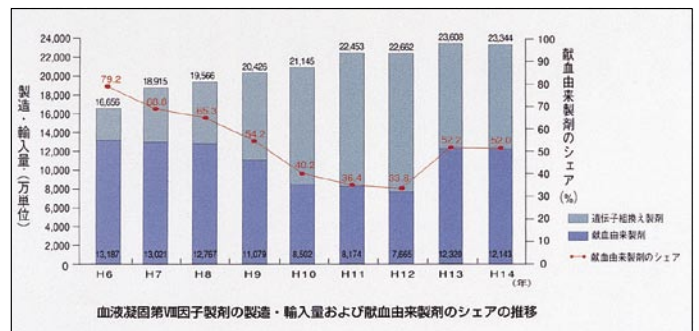
これまでの20世紀の治療と研究は、ケア(care)、すなわち血友病患者さんの痛みをとり、少しでも生活しやすいようにしていこうというものであつたと思います。それはすなわち病気の原因だとか、どのような状況で病気が進んでいくのかといった診断法を確立しようとする事と、どのように治療を選択していこうかということが中心でありました。血友病の普遍的治療は欠乏する第VIII因子や第IX因子を補う、補充療法であります。第VIII因子や第IX因子は何を材料にするのかというと、健康な人の血液の中から各因子を濃縮するという方法しかなかったのです。

初めは血液を輸血するという事から始まり、その後クリオの時代を経て濃縮製剤が導入され、さらに現在のよう非常に高純度の血液製剤までできる時代になりました。こういう面では20世紀はHIVなど大きな挫折はあつたものの、大きな進歩発展もあつたともいえると思うのです。それでは、われわれが今生きている21世紀にはヘモフィリアの治療はどうなるのか? ケア(care)の時代からキュア(cure)の時代へ、すなわち、患者さんをヘモフィリアから救えるという時代になるのではないかと思うわけでありませ。

図1は、患者さんが使っている製剤の使用量の推移であります。平成6年から約10年間をみますと、ずっと右肩上がりになっているのがわかります。下方の色の濃い部分は人の血液(血漿)からの製剤です。

現在、人の血漿からの製剤は血友病AではクロスエイトM(日赤)がありますし、コンファクトF(化血研)とコンコエイトHT(三菱ウェルファーマ)があります。それ以外に増えてきておりますのは、いわゆる遺伝子工学的に造られたリコンビナント製剤です。これは言ってみれば、人の血液によらないで第VIII因子や第IX因子製剤を造るという考えのもとに、ハムスターの細胞に人の第VIII因子や第IX因子の遺伝子を組み込み、フラスコの中で細胞を増やします。その細胞は人の第VIII因子や第IX因子を造ることになります。その培養液を濃縮すると、第VIII因子や第IX因子の製剤になるわけです。これが製品として売られてからすでに10数年の歴史があるわけです。

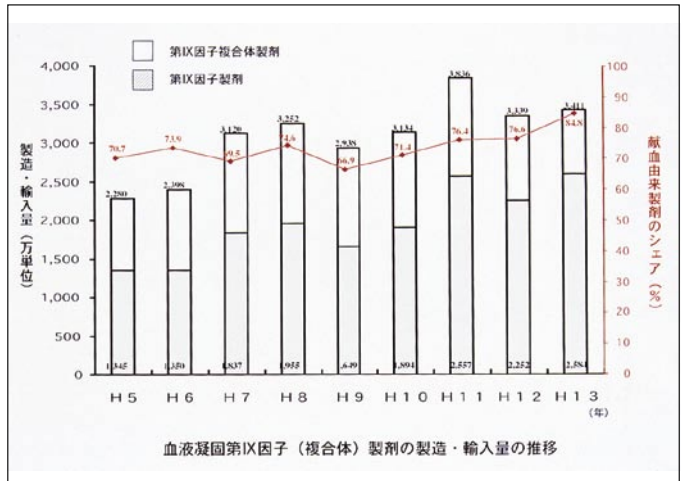
平成12年に血漿由来の第VIII因子製剤の使用量が全体の約30%に落ち込んだのは、この時点で十分量のリコンビナント製剤(コージネイト、リコネイト)が輸入されたためです。その翌年、急激に日赤の製剤(クロスエイトM)が増えたのは、リコンビナント製剤のうちのコージネイトが、一時的に生産がストップしたという出来事



(図1)

があったからであります。このときは大変なピンチに陥ったのですが、幸い全国の献血者の数を増やし、その血液を材料に日赤がクロスエイトMを一生懸命増産してくれまして、何とか切り抜けたということがありました。現在は人の血液からの製剤（クロスエイトM等）も十分量ありますし、遺伝子工学的に造られたコージネイトやリコネイトもほぼ十分量が確保されているという状況になっています。

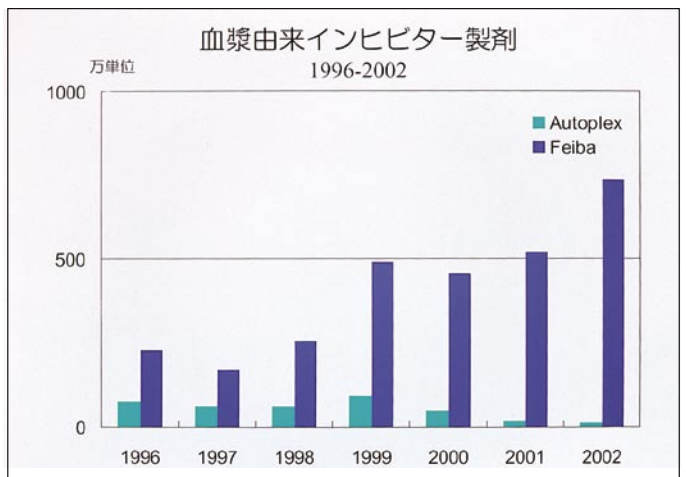
図2は第Ⅸ因子です。血友病Bの患者さんは第Ⅸ因子製剤を使います。毎年の棒グラフの下の部分は第Ⅸ因子単独の製剤で、上の方は第Ⅸ因子プラス第Ⅱ、Ⅶ、Ⅹ因子などが同時に含有している、第Ⅸ因子複合体製剤であります。下の部分は、毎年使用量が右肩上がりに増えているということがわかんと思います。



(図 2)

図3は血漿由来のインヒビター製剤であります。これを少し説明します。血友病AあるいはBの患者さんには不足する第Ⅷ因子や第Ⅸ因子をくりかえし補充します。普通、血友病の患者さんは自分では第Ⅷ因子や第Ⅸ因子をほとんど造れないか、まったく造れないわけです。

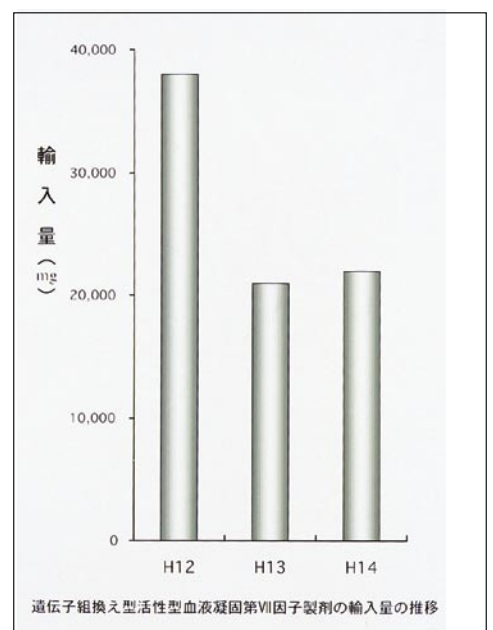
そういう患者さんに第Ⅷ因子や第Ⅸ因子を補いますと、それぞれの患者さんの体では、これは自分のものではないという反応が起こるわけです。ある種の拒否反応です。これを抗体（インヒビター）と呼ぶわけですが、これがいつたんできますと、新しく注射した第Ⅷ因子や第Ⅸ因子はどんどんその抗体（インヒビター）によって壊されて効かなくなるわけです。これは大変なことです。



(図 3)

そうなったときにはもうお手上げか？と思うわけですが、お手上げではなくて、ファイバという薬が市販されております。この薬を使えば第Ⅷ因子や第Ⅸ因子を迂回して、道路でいえばバイパスして、止血が得られるということになります。従ってこれをバイパス止血療法と呼びますが、ファイバが年々使用量が増えていることがわかります。

図4は平成12年から正式に使えるようになったインヒビター患者さん用のバイパス止血用製剤です。これは人の血液からではなくて遺伝子工学的に造られたリコンビナント製剤の活性型第Ⅶ因子（商品名:ノボセブン）です。これも使用量が増えつつある状態です。



(図 4)

これを全部まとめてみます(図5)と、現在患者さん1人あたりは、どれほどの第VIII因子や第IX因子製剤を使っているのかわかります。すなわち、血友病A患者さんは、1人あたり平均して1年間で約6万単位使っています。血友病Bでは約4万単位使っています。インヒビターの患者さんは2万5千単位使っています。これが多いのか、少ないのか、普通なのか、というのは非常に難しいです。

われわれが血液製剤を用いて血友病の治療を始めた昭和50年ころには、せいぜい1人あたり年間1~2万単位しか使っていませんでした。あるいは使えなかったといった方が良くもありません。とりあえずの目標は欧米、特に西ドイツ(当時)

が1人あたり3万単位を使っていたので、そこまでがんばりたいなと思っておりました。その後約30年間に右肩上がりが増えて6万もしくは4万単位を使っていることとなります。これは1人あたり単純に考えますと、製剤だけで1年間約500万円を使用していることとなります。

これら凝固因子製剤はまだコストが非常に高いです。血友病はこれだけの費用がかかる病気であるということを、私ども医療者も患者さんも家族もあるいは難病連の人たちにもご理解願わなければならないと考えます。それは税金であり、さらに人の血液からできている製剤は、善意の献血者がおられてそれを日赤が製剤にし、供給してくれているからということでもあります。

<凝固因子製剤の発展>

ここからはちょっと勉強することにします。なぜ濃縮製剤や現在の製剤が必要で、かつ望ましいのかということを説明します(図6)。かつて1950~60年代(昭和30年代~40年代)は患者さんには全血輸血しかなかったわけです。奈良ですと、大阪に電話をかけてスペンダーさんといわれる供血者を呼ぶわけです。家族だけではなかなか血液型が一致しないからです。1週間前にも顔をみた供(売)血者が来るのです。しかしそういう人をお願いしてでも、ベッドサイド輸血をするしかなかった時代だったのです。今から考えるとその中には梅毒を持っていたり、肝炎ウイルスをもっている人がいたと思われます。御本人は梅毒や肝炎はないという証明書を持っています。しかし血友病患者さんがそれにかかってしまうということが、実際にはあったのです。

次は血漿の時代です。全血には赤血球や白血球や血小板といった細胞の部分と、液体のたんぱく質の部分があるのですが、血漿というのは液体の部分だけをいいます。この血漿1mLは全血2mL分になります。この正常な血漿1mL分の止血する働きを1単位と呼びます。今の製剤では、1mLあたり100単位のものが手に入るわけです。クロスエイトMでもそうですし、コージネイトやリコネイトもそうです。じゃあ100倍濃くなっただけでしょうか？ 実は100倍どころではありません。それは比活性といいまして、1単位の力をもっている第VIII因子をタンパク量あたりで比較しますと、なんと比活性は3,000あるんです。それでは3,000倍かというとう違うんです。血漿の比活性は0.01ですから0.01が3,000倍になっているということは、30万倍純粋で、力が強くなっている。それが今使っている製剤の純度と止血力であります。

次に、それだけ高濃縮であるとなんが得なのかを考えます。今、

Hemophilia A	6.08万単位
Hemophilia B	4.05万単位
Hemophilia A and B with inhibitor	2.55万単位*

* A : 3,841(人)×6.5(%) + B : 842(人)×5.2(%) + 250(人) + 44(人) = 294(人)
748.7万単位 ÷ 294(人) = 2.55単位/人/年

(図5)

製剤	承認	第VIII因子活性 (u/ml)	比活性 (u/mg)
血漿		1	0.012~0.015
クリオ製剤	1970	2	0.25
濃縮製剤	1979	25	0.41~0.86
加熱濃縮製剤	1985	25	0.52~1.015
モノクローナル抗体製剤	1988	25, 50, 100	~3, 000(2.5, 5, 10)*
遺伝子組換え型製剤	1993	100	~3, 000(2.5, 5, 10)

*アルブミン添加時

(図6)

成人で体重 60kg の人が手術をするとき、体の中の第VIII因子を健康な人と同じ 100%に引き上げるとすると1kg あたり 50 単位の第VIII因子が必要になります。したがって、 $50 \times 60 = 3,000$ 単位の血液製剤、1,000 単位のボトルで 3 本 (30mL) 必要なわけです。これを万が一、血漿でやろうとしたらどうかというと、なんと 3,000mL(3L)いるんです。全血ですと 6,000mL (6L) いるんです。それが今はたった 30mLで同じことができる。それなら昔も 6,000mL、すなわち6L輸血したら手術はできたのかというと、体は60kgの人ですとせいぜい5Lぐらいしか血液がないわけですから、とてもとても6Lも輸血できるわけじゃない、絶対にできない量です。このように現在のモノクローナル抗体製剤や遺伝子工学的な製剤はどれほどパワフルであるかということがご理解願えるかと思えます。

現在使われている製剤を一覧表(図 7) にしました。血友病Aの方は血漿由来製剤としてクロスエイトM(日赤) かコンファクトF(化血研) かコンコエイトHT(三菱ウェルファーマ。これはほとんど使用されていない)、リコンビナント製剤としてコージネイトFS、リコネイトを使っています。血友病Bの方はノバクトM(化血研) かクリスマシンM(三菱ウェルファーマ)かPPSB-HT(ニチヤク)。プロプレックスST(バクスター)というのをお使いになっていた人がいるかもしれませんが、アメリカでの製造が2005年の3月に中止になりましたので、あと2年間ぐらいしか使えません。ベネフィックスというのは遺伝子工学で造られた第IX因子製剤ですが、わが国ではまだ承認されていません。欧米では使えます。インヒビターの製剤はプロプレックスST(今後使えない)、オートプレックス(バクスター、これも使えない)、ファイバ(バクスター)です。したがって使えるのはファイバのみです。そしてノボセブがあります。

それでは、今使っている血漿由来の第VIII因子は、毎日使っているが安全性は大丈夫なんでしょうね、というお気持ちがあると思いますので、念のためどの程度安全なのかにふれておきます(図 8)。すべてこれは国内の献血血漿由来であります。統一した厳しい問診を行っています。抗原または抗体検査と

いいまして、HIV、B型肝炎やC型肝炎やその他のウイルス感染症についても検査が終わっています。それから肝炎のマーカーでありますGOTやGPTのスクリーニングも終わっています。もうひとつ大事な検査があります。これはこれまでの抗原や抗体といった検査ではなくて、上記それぞれのウイルスについて、血液中に含まれていないかという検査を遺伝子レベルで行っている。これを1人ずつ検査することはできませんので、50人分を1つにプールにして検査をして、そこで陰性であればすべて大丈夫だということになります(今日では20人分を一つのプールにしている)。しかし、万が一そこで陽性が出れば、さらにどの供血者がウイルスを持っているのかの検査ができるシステムになっています。

そしてさらに血漿のクアランティンといいまして、1度献血されたものをすぐに使うのではなくて、3か月から6か月程度、製剤工場でおかまして、次にその方が献血に来られたときに安全であるということを確認したものから順番に使っていくということもしています。ところが、この方法をすべて確実に守ったとしてもどうしてもウイルスが紛れ込む余地が残っているんです。これはご存知の方もいらっしゃるかと

	血友病A	血友病B	インヒビター保有血友病
血漿由来	クロスエイトM (日赤) コンファクトF (化血研) コンコエイトHT (吉富)	ノバクトM (化血研) クリスマシンM (吉富)	プロプレックスST (バクスター) オートプレックスST (バクスター) ファイバ-イムノ (バクスター)
リコンビナント	コージネイト (バイエル) リコネイト (バクスター)	ベネフィックス (GD) プロプレックスST (バクスター)	ノボセブ (ノボノルディスク)
合成	デスマプレシン (フェリング)		

*FVIIIとWF複合体製剤、vWDにも有効
**軽症型(一部中等症)血友病AおよびvWD type IIに有効
***治験が終了し、申請中

(図 7)

	クロスエイトM	コンファクトF	コンコエイトHT
原材料	①国内献血血漿 ②統一した問診 ③抗原または抗体検査 (HIV, HBV, HCV, HTLV-1, ヒトパルポウイルスB19) ④ALTスクリーニング ⑤ミニプールによるNAT (核酸増幅検査) (HIV, HBV, HCV) ⑥原料血漿のquarantine (貯蔵保管期間) の延長		
製造・精製工程	①ヒト血漿由来であること およびヒト血清アルブミン(10~20mg/ml)の添加 →CJD(新変異型), HAV, ヒトパルポウイルスB19を 完全には否定しえない(報告あり) ②最終製品でのHIV, HBV, HCVのNAT陰性の確認 ③マウス血清由来蛋白や感染性成分の混入を完全には否定しえない(M) (有害事象の報告なし)		

(図 8)

と思いますが、たとえば肝炎ウイルスにかかったとしたら、それが検査でわかるまでには週単位の時間がかかるのです。ウイルス自体を、あるいはそれに対する抗体というものを調べたとしても確実に検出できるまで週単位の時間がかかるのです。ですからこの間にご本人も知らないで善意で献血をされ、日赤が一生懸命検査をしても、なお残念ながら、ウイルスが入り込む余地があるんです。このことは赤血球や白血球、血小板や冷凍血漿では「生じうること」なのです。ところが、われわれが今使っている第VIII因子製剤は、100%安全なんです。強調しておきます。HIVやB型肝炎やC型肝炎については100%安全。なぜ100%安全かという、幸いこの製剤はすべて、これらのウイルスに対する殺菌(殺ウイルス)処理をしてあるのです。分ではなく秒の単位でこのウイルスが殺せるような処理をしてあるのです。したがって、現在ではHIVやB型肝炎やC型肝炎ウイルスは100%安全です。まだ100%といえないものがあることは事実です。それについては後でお話します。

一方、コージネイトFSやリコネイトは、人の血液から造られたものではないので安全性はさらに高いと考えて良いのですが、それでもなお100%何も心配がないとは言い切れないのです。どういうことかという、ハムスターの細胞が人の第VIII因子を造ってくれていますので、どこまでいってもごくごく微量のハムスター蛋白が残るわけです。それから今のコージネイトFSは添加してありませんけれど、リコネイトは最後の添加物として人のアルブミンが使われています。それから製造の過程では人や牛の蛋白質をほんの少しですけれども使っています。そういうことを考えますと遺伝子工学的に造られているからといって人の血液や動物の血液がゼロかという、決してゼロではないのです。このようにどの製剤も100%安全だ、と言い切るには極少ですが問題が残っている状況であります。

もう1度これをわかりやすくまとめてみますと、1986年以降はHIVやB型肝炎、C型肝炎ウイルスはどの製剤も100%安全です。それから、A型肝炎ウイルスとかヒトパルボウイルスB19(りんご病ウイルス)は処理に対して抵抗性がありますので、過去に感染の報告はありました。ヒトパルボウイルスB19の感染は私も報告しました。しかし幸いにしてこの5年~10年は、ほとんどその心配はない状態になっています。さらに、これは一番問題になっております狂牛病(vCJD)のプリオンといわれる病原体であります。これについては人の血液でうつるという可能性は否定されていません。むしろ、人の血液でもうつるのではないかといわれています。しかし幸いこの第VIII因子製剤で感染をしたとか、あるいは他の血液製剤でうつったということの報告は今まで全くありません。

一番良い例がアルブミンという血液製剤です。このアルブミンは朝鮮戦争以降世界中で大量に使われて来ています。50年近い歴史がある製剤であるにもかかわらず、アルブミンからvCJDがでたという報告は全くないのです。第VIII因子や第IX因子製剤につきましても、今の段階では、このプリオンについての心配は全くないとは誰も言えません。けれども少なくとも過去の歴史においてあるいは現在のところ、これによって感染したであろうと推定される症例は一例もないのです。すなわち血友病の患者さんで、プリオンすなわち狂牛病(vCJD)にかかったという方は幸いにして全くいらっしやらない。そういうことからわれわれとしてはこの辺までの安全性は十分確保されていると推定しています。誰もが100%安全ということはまだいえないということでもあります。また現在使われている遺伝子工学的(リコンビナント)製剤といえども、100%安全とは言い切れないというのが現状であります。

<出血ゼロ作戦：定期補充療法>

さて今日のお話は4つに分けてお話をしたいと思います。

まず1つ目は「出血ゼロ作戦」であります。血友病の普遍的な問題は出血であります。何とかこの出血からまぬがれるにはどうすればよいかということでもあります。乳幼児期から出血を予防するような治療をすれば、すなわち重症な方を中等症や軽症にすれば、一生ほとんどの関節出血から免れるのではないか、あるいは重篤な頭の出血などから免れるのではないか、ということでもあります。2つ目は患者さんにインヒビターという抗体ができますと、止血治療が大変だということを先ほど少し言いました。バイパス止血製剤が必要と言いました。このインヒビターが1度できると、もうどうにもならないのか? なんとかインヒビターを消せないのか? もとのように第VIII因子や第IX因子が効くような状態に戻れないのか? という点であります。3

つ目はこれはすでに松波総合病院の先生からお話がありましたでしょうが、肝臓移植することによって不良な肝臓を新しくするだけではなくて、同時に血友病が治るという方法があるのです。それから最後は、血友病からの真のキュア(cure)には、遺伝子治療、最近では遺伝子治療と同時に細胞治療ということがいわれていますが、遺伝子治療や細胞治療で血友病は治るのではないかと、いうところまで話せればと思っております。

まず、第1の出血ゼロ作戦であります。乳幼児期からの予防的な定期的補充療法についてお話をします。今、少し言いましたように、血友病にも重症から軽症まで、その間に中等症もあるんですが、重症と軽症の人とでは出血について大きな差があります。重症な方は生涯、自発的な関節出血に悩まされます。しかし軽症な人はまず自然の関節出血はありません。20歳や30歳あるいは40～50歳で発見される人すらあります。その方に聞きますと、そういえば何か足を捻挫したときになかなか治らなくて痛かったということはあったかな？とか歯医者さんで歯を抜いたときに血が止まりにくいといわれた、といったことがあったかな、という感じです。それがたまたま何かの手術をすることになって大学病院で検査を受けたら、どうも第VIII因子が5%や10%と極端に少ない。血友病じゃないか、といわれたという患者さんがおられるわけです。その程度の軽症な患者さんと、1歳や2歳の歩き始めや遊び盛りのときに膝を腫らしたり足首を腫らしたりする重症な患者さんとは大きな差があります。これはどういうことかということ、健康な人の第VIII因子や第IX因子が100%とすると、1%未満の人が重症であります。しかし中等症や軽症は数%から5%以上あるのです。こういう人たちは同じ血友病でありながらも関節出血を起こす頻度がまったく違う。

しからば、重症な人を何とか中等症や軽症にできないかという考えがあります。こんなことを考えていた人はわれわれだけではなくて、実はヨーロッパにもアメリカにもたくさんいらっしゃったのです。なんと1970年代にドイツのSchimpf先生が、出血があったら第VIII因子製剤を注射するという従来型の治療をやっていたら、大人の患者さんで1カ月平均、5回くらいの出血があったのです。ところが、この患者さんに1週間に1回、体重あたり36単位注射したら1カ月平均1回～0回に減った、と報告しました。すなわち月当たり0.5回程度に減ったのです。

また1週間に18単位を2回、あるいは体重1キロあたり12単位を週3回投与した。いわゆる予防的投与を行ったのです。そうしますと、ほとんど出血がなかった。そこで出血してから注射するよりは、あらかじめ週に2回とか3回第VIII因子製剤を注射すれば、重症の人を中等症～軽症に変化させて関節出血から予防できるのではないかと、いうことを1970年代に言っていた人がおられたわけです。

一方、スウェーデンでは1960年代に、予防的にそういうことを始めた医師(Nilsson先生)がおられたのです。90年代にアメリカのAledort先生も提唱しています。今から10年ほど前にはアメリカ血友病財団が出血予防治療こそが血友病の適切な治療法であるという勧告を出しています。これまで血友病患者さんの止血管理の基本は、出血をした、あるいはしてしまった場合はとにかく止血製剤を注射して早く止めようというものでした。

今もそれは確かに基本です。出血をしたら止めなくてはならない。しかしもう1歩進んで出血を予防することがより安全ではないか、ということになりつつあるということでもあります。そういうことをやると一体何が良いのでしょうか？出血を少なくできる、出血を予防できるということがわかっています。重症血友病患者さんには標的関節というものしばしばみられます。たとえば右の足首がどうしても調子が悪い、その関節出血が小さいときからはじまって大人になっても調子が悪いという方、あるいは左膝の調子が悪い、そこが持病みたいな形でそこだけが悪いがあとは何ともないんだけど、という方がいらっしゃいます。予防的治療ではこのような標的関節をつくらないようにすることが可能と思われれます。さらに頭の中やお腹の中といった重大な出血も予防できます。特に頭の出血やあるいは首に出血を起こしますと、これは命に関わりますし、助かった場合で

も重大な後遺症を残す場合があります。予防的治療はこのような、重篤な後遺症を残さないこともできるはずで

ところで、予防的治療には一人平均年間500万~1,000万円近いお金がかかります。予防的治療の方は一時的にはたくさん使うようにみえますが、一生のことを考えると、むしろそれの方が安いのではないかと考えられます。まだ結論は出ていません。ところで、みなさんは吉岡は体のことばかり言うけれども、もっと大事なことは患者さんのQOL(毎日の生活の質)の改善が大切ではないか? これが高いか低いかということなしに体のことばかり話をしても困るじゃないか、効果対費用とおっしゃると思います。そのとおりだと思います。さらにわれわれがもう1つ考えておかねばならないことは、コストベネフィットといわれる経済的に見合うかどうかということです。単に出血や痛みがあるかないかということだけではなく、患者さんや家族がどのような生活をし、社会的にどのような貢献ができ、どれだけの収入が得られるのかと、そういうことに結びつく治療を、これからはきちっとやっていかなければならないと考えるわけです。

さて出血を予防する方法には具体的にはどのような方法があるのかということをし少し申します。基本的には1~2歳から始めて週に2~3回、1回体重(kg)あたり25~40単位の投与です。これを使えばほぼ完璧に重症を中等症以上にできるという証拠があります。次に2次の予防投与という、すでにある程度出血が起こった患者さんをそれ以上悪くならないようにする方法もあります。1次の予防投与は、全然出血の起っていない状態、あるいは出血を起こしたとしても1~2回のみで、絶対に次の出血を起こさせない、完璧に関節を守るんだという治療です。これがわれわれが目標にしているものであります。

ここにスウェーデンのデータがあります(図9)。3歳~12歳(21人)、13歳~20歳(19人)、21歳~35歳(25人)と3つのグループを比較すると、同じように予防的投与してもより1歳時から始めて10年間予防的投与をして12歳で評価した人と、もう少し遅れて15歳で開始して13~20歳で評価した人と、さらに遅れて6歳で開始して20歳過ぎてから評価した人とでは、1年間の関節出血回数は、第1グループでは0.2回、すなわちほとんどの患児が1年間に1回も出血していない。第2グループでは年に2.6回に。第3グループでも年に5.2回ですんでいる。このように同じ予防投与でもいつから開始するとより効果的かということが、このデータでもわかるわけです。

次は現在ヨーロッパで、重症の血友病の子どもたちがどのような治療環境下におかれているかという、血友病センター毎のデータです(図10)。プライマリーといわれる1回かあるいは0回の関節出血時から予防的な治療をする1次的予防のセンターが39%、セカンダリー(2次)といわれる数回以上の関節出血から開始し、これ以上悪くしないという治療をしているセンターが31%、そして、オンデマンドセンター(on demand, 出血時治療)は19%にすぎません。このように基本的には予防投与が全体の8割近くになっているのがヨーロッパの重症血友病の子どもたちの現状であります。予防投与(定期補充療法)は日本ではそこまでいっておりませんし、アメリカはもっと遅れていると思います。アメリカではご存知のように、一部は極めて良い治療もできておりますけれども、平均をとりますと日本よりも劣るくらいだと考えて良いと思います。だからアメリカのデータというのはどのレベルのことをいっているのかをきっちり理解しなければなりません。

Table 1. Evaluation of prophylactic treatment of 65 patients. [3,7]. Orthopaedic joint scores were evaluated as recommended by the WFH, each joint being rated on a scale of 0-15, the aggregate score for elbows, knees and ankles comprising the orthopaedic score, with a possible maximum (i.e., worst score) of 90. Radiological joint scores were evaluated as outlined by Pettersson and co-workers [22], each joint being rated on a scale of 0-13 points, with a possible maximum of 78.

Age at follow-up	21-35 years	13-20 years	3-12 years
No. of patients	25	19	21
Age (range) at start of treatment	6.2 (3-13)	2.5 (1-4.5)	1.2 (0.5-2)
Joint bleeds per year	5.2 (0.5-16)	2.6 (0.2-17)	0.2 (0-1.2)
Orthopaedic joint score	5.1 (0-15)	1.2 (0-7)	0
Radiological joint score	18.0 (0-41)	4.8 (0-229)	0
Range of annual I dosages (IU/kg)	400-3300	1600-5400	4100-9800

(図9)

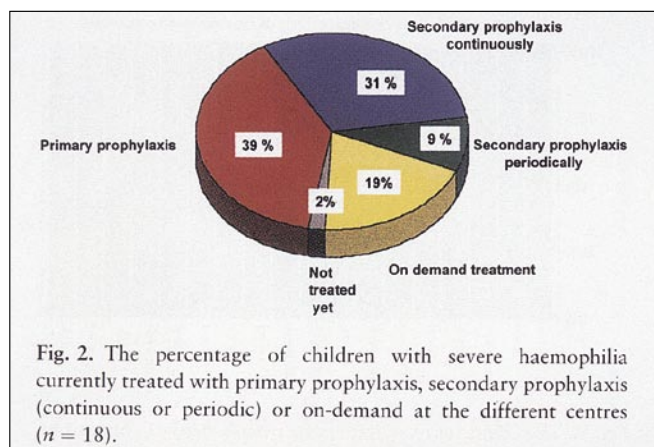


Fig. 2. The percentage of children with severe haemophilia currently treated with primary prophylaxis, secondary prophylaxis (continuous or periodic) or on-demand at the different centres (n = 18).

(図10)

それに比べるとヨーロッパというのは比較的小さな国々ではありますけれども、安定している上経済的にも余裕があり社会保障も進んでいる。特にスウェーデンやフィンランド、デンマーク、オランダ、スイスなどでは非常に進んでいます。イギリスやフランスやドイツが全体としては若干遅れてますが、ヨーロッパとしては全体的には非常に進んだ医療になっています。

では皆さんは、予防投与を明日からやってくださいというふうにおっしゃるかもしれませんが、これもなかなか問題があります。ひとつは1歳や2歳から毎週2~3回も注射をするとどんな血管があつたらやれるのかということになります。子どもの血管は1人1人違います。血管確保の問題は結構大変です。これを家でやるのか、病院でやるのか、医院でやるのかという点もあります。日本でも最近、聖マリアンナ医大小児科の瀧先生のグループは1歳からでも家でやってもらおう、1歳や2歳の子どもさんでもお父さんやお母さんに注射してもらおうとトレーニングを始めたら、意外にいけますよとおっしゃっています。

一方、家でやるには週に2~3回静脈血管に注射するのはむずかしいということになると、大きな静脈に細いカテーテルを入れて、その先端を胸の皮膚の下に埋め込んだり、出したまま、そこからお母さんや看護師さんが週に2~3回注射をするという方法もあります。すなわちカテーテルを留置するという方法ですが、これ自体もちょっとした手術です。さらにカテーテルを入れたらそこから注射すればすむといっても、その清潔操作を誤りますと、感染がはじまって細菌が体中を回るといふ敗血症を起こしたり、あるいはそのカテーテルが詰まったり、破れたりすることもあるのです。

またインヒビターの発生率などの心配はないのか、という点を解決しなければなりません。そういうことで、われわれの出血ゼロ作戦は図面に描いたものは出来ました。次は司令官がいていかにそれを完全に実行するか、それも北海道から九州・沖縄までどの都道府県でもどの市町村でもやれるか、ということが求められています。われわれ日本小児血液学会では、プロトコールという作業手順書を最近完成させました。あとはこの計画に何人のドクターや患者さんが参加していただけるかという段階です。

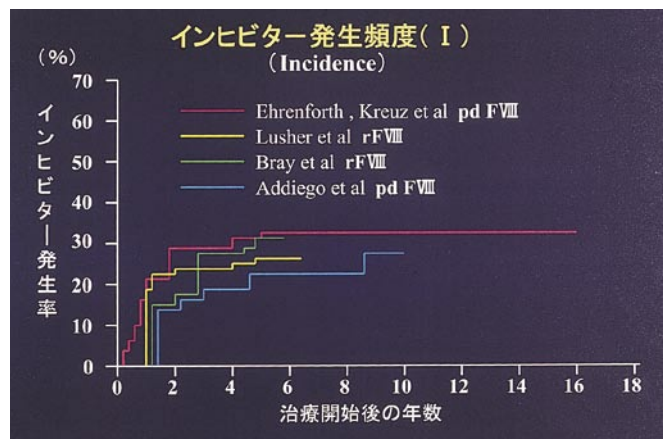
週に25~40単位/kgを2~3回注射するのは、たぶん健康保険上もあまり問題のないのではないかと考えています。しかし、今後あまり全国レベルで「予防、予防」と言いますと、厚生労働省は「予防」ということに非常に敏感でありまして、保険医療にはなじまないと言います。われわれとしては「予防と言わないで「定期的補充療法」を幼児時期からやるんだと考えています。今後は「定期補充療法」という言葉でいこうと考えています。

<インヒビター駆逐作戦>

本日2つ目のテーマは「インヒビター駆逐作戦」です。話はわかりまして、インヒビターの話です。インヒビターがいったんできたらいかに止血管理がむずかしくなるかということはすでに話しました。ではどのようにしたらインヒビターを駆逐できるのか、であります。

まずインヒビターとはどんなものか、について少し説明します。インヒビターとは第VIII因子や第IX因子に対する同種抗体であります。自己抗体もありますが、これは血友病には関係ありません。抗体というのは第VIII因子に対する反対派であります。IgGというグロブリンで、第VIII因子を壊す力があります。これには非常に力の強いインヒビターから比較的力の弱いインヒビターまであります。

もうひとつAnamnestic response(応答反応)ということも知っておいて下さい。これはいったんインヒビターができた後、何カ月も第VIII因子製剤を使わないでいるとインヒビターの力はだんだんと下がってきます。もう大丈夫かなと思って再び第VIII因子を注射しますと、4~5日、長くて1週間以内に思い出したように、どんと再びインヒビターが上昇して来ます。これを応答反応と呼びます。患者さんの中でいったい何割位がこのインヒビターをつくるのか、というのが1つの課題だったのですが、だいたいわかりました。図11の横



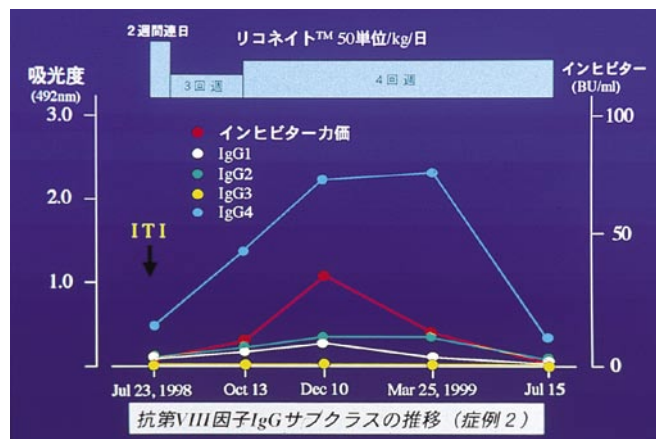
(図 11)

軸は注射を開始してからの年数です。縦軸はインヒビターの発生率です。日本のデータもだいたいこれと変わりません。だいたいこの20~30%程度、患者さん10人のうち2~3人程度は最初の1~2年の間にインヒビターができてきます。だから注射をうち続けて既に10年もたっていると、インヒビターができるという心配はまずありません。しかし注射を開始して最初の1~2年で、10人のうち約2人でインヒビターができてしまうということになります。小さなお子さんをお持ちの場合は定期的なインヒビターの検査(3カ月あるいは4カ月に1回)をお受けいただくことをおすすめします。

発生したインヒビターは、止血管理をむずかしくします。そして長くその状況が続きます。そこでこのインヒビターをなんとか消滅させよう、押さえ込んでしまおうという考え方(駆逐作戦)についてお話しします。それには第VIII(IX)因子製剤を毎日または1週間に2~3回投与し続けると、インヒビターが消えたり、大きく低下して行く事実があるのです。この治療法を免疫寛容療法(ITI)と呼びます。ではいったん発生したインヒビターを壊す駆逐作戦(ITI)にはどのような方法があるか。大きく分けて3つあります。ドイツのBonn大学の方法はなんと体重1kgあたり、100単位ないし200単位を1日2回注射します。高用量です。たとえば10kgの人ですと1,000単位を1日に2回注射します。それではとても予算がもたないということで、低容量という体重1kgあたり50単位を週に3回注射する方法が出て来ました。これは日本でも比較的受け入れやすいものです。これを考えたのはオランダの人たちです。オランダ人はダッチアカウントといって経済的になかなかしつかりしていて、「割り勘」でいこうという感じの国ですから。西ドイツはその当時経済大国で、少々使ってもいいんだ、とにかくインヒビターを消してやるということで大判振る舞いだったのですが、オランダ人はもっと少ない量でもいけるんじゃないか、と低用量法で実施したわけです。

現在はBonnの方法、すなわち大量に使えば使うほどインヒビターの消失に効果的であるという考え方と、比較的少ない量でも結構いけるというオランダ方式の2つの考え方があります。それで2年半前から国際的にこの高用量が本当に必要なのか、あるいはこの低用量でもいけるのかということ、世界中で150例集めてこの論争に勝負をつけよう、という前方視的な治療試験研究を開始しています。わが国もこれに参加いたしました。すでに世界中で40例余がこの国際的プロトコル(試験方法)でやっております。わが国は幸いにして現在6例がこれに参加しておりますので、非常にうまくすべり出していると思われれます。しかしこれを行うには随分たくさんのお金がかかります。幸いにしてこの研究には、全世界のメーカーが寄付をしてくれています。わが国では現時点では日赤だけが寄付をしてくれていて、クロスエイトMを使っている治療研究を行っております。

もし現在インヒビターのある方がおられて、それも比較的最近インヒビターが発生した方(発生後2年以内)で、こういう国際研究に参加したいというお申し出があれば、主治医の先生を通じて奈良医大に、あるいは直接奈良医大に連絡いただければ、対応できる状態になっております。(注:平成18年4月以降はリコネイト、コージネイトFS、コンファクトFも使用可能の予定)



(図 12)

次に私の経験症例(図12)です。インヒビターがいったんできた後、第VIII因子補充療法を行っていると、かつて高かったインヒビター値が下がってきたのでインヒビター駆逐作戦である免疫寛容療法(ITI)を開始したのです。そうしますと、少し時期がずれてインヒビター(赤字)が再び上がって来ました(応答反応)。それでも第VIII因子を一定量入れ続けると、今度はいったん上がったインヒビターは1年後にはゼロまで下がって来ました。その結果インヒビターがない人と同じように第VIII因子を用いた止血治療ができるようになりました。どんな条件の患者さんでインヒビターの駆逐作戦はうまくできるの

がかかるのかというと、このITIに必要な製剤費が約100万ドルかかるし、その後の治療に190万ドルかかるので合計290万ドルかかります。それに対して、もしその患者さんをインヒビターがあるままで、インヒビター製剤だけを使っていくと、なんと460万ドルかかるということでした。あきらかに差があり、経済的にもこのインヒビターの免疫寛容療法 (ITI) をやるのは意味があります、という試算が『Blood』にも載ったわけです。簡単にいいますとアメリカではインヒビター患者さんに、インヒビター製剤だけを使っていきますと、一生にほぼ460万ドル、1ドル100円と考えましても4億6,000万円かかります。そしてITIが成功した場合には3億円近くはかかる試算になります。この差は大きいのですが、両者ともお金のかかる治療だということだけは皆さんもご理解を願いたいと思います。

<肝移植による血友病キョア作戦>

さて、3つ目は岐阜にきたら避けては通れない肝移植の話であります。松波先生がすでに講演をされたと思いますが、簡単にふれておきます。これはちょっと古いですが、約8年ほど前に集めた世界中のデータです (図17)。このときはまだ松波病院や東大や広島大学のデータは入ってはおられません。その後、日本では6例行われています。その当時、海外では26例行われていました。HIV感染者が6例で、陰性が20例でした。当然全員肝移植をしなければならない患者さんでした。この肝移植は、欧米の肝移植ですから、すべて脳死ドナーからの肝移植であります。移植を受けた方は、現病歴からほとんどが肝硬変でした。一部は肝癌でした。

HIV陰性の患者さんは手術を受けてから5年たって50数%、半数以上が生存されておられます。ところが残念ながら、HIV陽性の患者さんはせっかく肝移植が成功しても最も長い方で3年余りで亡くなられました。現在ではHIVが仮に陽性でも肝移植は当然適応になるだろうと考えられています。それはHIVのコントロールそのものがうまくいくようになったからです。このように肝移植は肝臓が肝硬変や肝癌で役立たなくなった肝臓を、いい肝臓に置き換えるということで行われた治療でありますけれども、幸いにも血友病の患者さんの場合には移植をして数日後には第VIII因子や第IX因子の補充療法が不要になりました。要するに生着さえすれば、肝癌や肝硬変が治るだけでなく、血友病が治ります。その後、第VIII因子や第IX因子の補充が一切不要になります。

これで私どもは意を強くいたしまして、すでにカナダから導入して飼っております血友病A犬 (別にノックアウトマウスという血友病ネズミも飼っております) を使って生体部分肝移植をやりました。松波先生のところでされた肝移植は、肝硬変でダメになった肝臓を患者さんの家族の肝臓の一部で置き換えたという治療であります。これはアメリカやヨーロッパの脳死肝移植とは違って生体部分肝移植です。すなわちドナー (肝臓の一部をあげた血縁者) には、もちろん何も大きな障害は残らないわけです。肝臓をいただいた患者さんは悪い肝臓を全部取り去るわけですから、もしもらった肝臓が生着しないと大変なことになるわけです。そこで私どもが考えたのは血友病犬の一部の肝臓を切りとって健康な犬の一部の肝臓を移植するという方法です。これはなぜ良い方法かということ、万が一一生着しない、肝臓移植が成功しない場合でもその血友病犬はもとの血友病犬に戻るだけです (肝臓の一部がなくなっていますが)。ですからまた補充療法でやっていけるわけです。

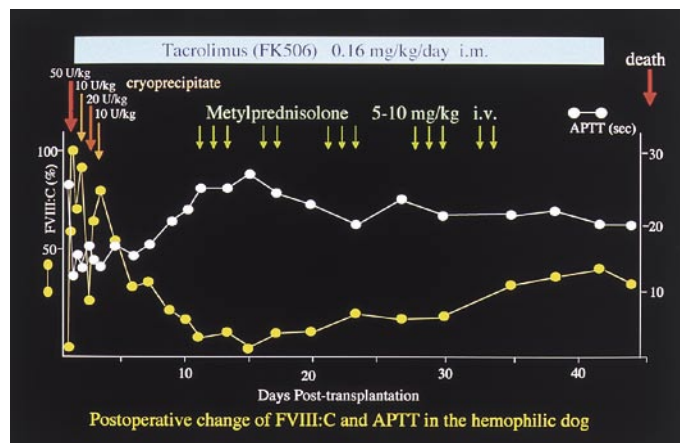
そういう点から生体部分肝移植では部分的に入れ替えるだけで大きなメリットがあるということになります。今後、移植する肝臓をできるだけ小さく小さくしていけば、もっと肝移植療法がやれるのではないかと考えています。

簡単に犬のことをお話します。使用した第1号犬 (ケンちゃん) は、血友病犬ですので出血します。犬も出血をしますと止血剤

血友病の同所性肝移植例 (1982~1996年) (F.H. Gordon et al., Gut 42: 744-749, 1998)	
症例数	26例(A 21, B 3, A+B 1, FX 1)
年齢	46歳(5~63)
重症度	重症13例(54%), 中等症4例(17%), 軽症7例(29%)
肝疾患	肝硬変25例(96%)(C 69%, B±C 15%, HCC*12%), CBA**1例(4%)
HIV感染	陽性6例(23%), 陰性20例(77%)
*HCC: Hepatocellular carcinoma	
**CBA: Congenital biliary atresia	

(図 17)

が要りますが、犬の製剤というのは売っていません。人の第VIII因子製剤であるクリオやクロスエイトMを注射するわけにはいきません。それは人の血液の第VIII因子と犬の第VIII因子は違うわけであります。そこで犬のクリオを造り、これを使って平素の止血治療をしています。肝臓をもらった血友病犬の第VIII因子は3%未満でした。肝臓をあげた方の犬は53%で、最初は犬のクリオ(第VIII因子)を注射しながら手術をしたのです。50単位/kgのクリオを入れますと、ゼロだった第VIII因子が100%まで上がりました(図18)。第VIII因子の補充を中止しますと通常、第VIII因子は下がってくるわけですが、移植肝が生着後は50%から少なくとも20~30%くらいが維持できたのです。



(図 18)

この犬は別の原因で途中(45日余)で亡くなりましたが、亡くなった犬の肝臓を解剖してみますと、肝臓移植は完全に成功しておりました。肝臓自体は色も非常に良く、顕微鏡で見ましても全く問題のない肝臓でした。移植された肝臓が元の肝臓と同じように働いていたという証拠が得られました。このように犬の部分肝移植は成功的にやれると考えます。この成功に意を強くしまして、正常の肝細胞(肝臓という組織ではなく)を移植すれば、血友病はキュア(正常化)されるのではないかと考え、研究を続けています。肝細胞移植によってお腹の中に小さな肝臓の島を造ってそこから第VIII因子を造っていく、ということも夢ではないと考え、現在も研究を続けています。

<遺伝子治療による血友病キュア作戦>

さて最後になりました。遺伝子治療についてお話しておきます。これは夢の話だと言われて来ましたし、私もまだ夢だと思っておりますが、現実的な面もあります。ただ皆さんにお断りしておくべき大事な点は、血友病遺伝子が遺伝子操作によって正常になるという遺伝子治療ではありません。これは世界的にも認められていませんし、われわれもしていません。もしそれが出来るということになると人の値打ちや人の性格や人の能力や色んなものを全部改変できることにつながるということです。血友病という病気を発症させる遺伝子は確かに良い遺伝子ではないかもしれないけれども、その遺伝子そのものを操作するということを目指すのはその人間を人格を含めて構造改革できるということにつながりますので、そういうことはやってはいけないことになります。それではどういう遺伝子治療かというと、あくまで血友病患者の第VIII(IX)因子遺伝子はそのまにし、正常の第VIII(IX)因子遺伝子を導入することによって自立的に第VIII(IX)因子を造っていくことを目指すという治療であります。

血友病は、遺伝子治療の良いモデルです。モデルというと患者さんは「私はモルモットか」と思われるかもしれませんが、そういう意味ではなくて、ひとつの良いサンプル(例)であるということでもあります。それはたったひとつの遺伝子の異常による病気であるので、そこを治療すれば良くなるのです。血友病の場合は第VIII(IX)因子遺伝子だけを操作すれば良いのです。発現とは難しい言葉ですが、第VIII(IX)因子が増えすぎたら困るじゃないか、と心配される方もおられますが、そこまでいくような治療はとてできません。ゼロのものが1%でも2%でも増える(発現する)ことが治療になります。それが間違っても30%とか50%になっても構わないのです。そういう意味では非常に有利なのです。ゼロのものが数%に上昇するだけで、重症の血友病患者が中等症や軽症になっていく、という考え方であります。先ほど言いましたノックアウトマウス(血友病ネズミ)とか、血友病犬のようにモデル動物があるのでこれを使って遺伝子治療研究ができることも大きなメリットです。そこで、遺伝子治療が成功したらどういうメリットがあるのかというと、少なくとも反復する出血は消失もしくは減少します。補充療法が不要になるでしょう。そうすると血液製剤によるウイルスの心配は全く要らなくなります。それからインヒビターの心配もひよつとしたら少なくなるかもしれないと考えます。もしこれが完成いたしますと、これまでの出血したらそれを止めるために行っていた補充療法あるいは、出血を予防するための定期

的補充療法は事実上不必要になると考えられます。

この講演ではケア(care)からキョア(cure)という治療の流れを話してきました。まあこの程度かと思われる方もいらっしゃるかもしれませんが、うまくいけば、やはり画期的な出来事だと思います。ではどんな遺伝子治療があるのかというと、大きくわけて2つあります(図19)。

ひとつは患者さんの体の中の細胞を体外に持ち出します。この細胞に正常な第VIII因子の遺伝子を組み込みまして、培養して増やしてもう1度、元の患者さんの体の中に戻してあげる、こういうのを ex vivo と呼びます。

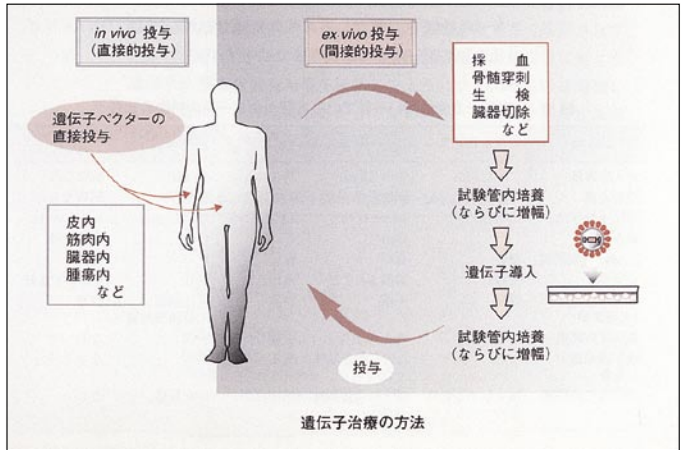
もうひとつの方法は、ベクターというある種の遺伝子の運び屋を用意します。主としてウイルスベクターといって、ウイルスを感染させます。そのウイルスが第VIII(X)因子遺伝子を持っていて、それが患者さんの生体の中で第VIII(X)因子を増やすという方法であります。これを in vivo といいます。

これまで行われて成功とっていいだろう、といわれているものを、2001年現在(現在でも幸か不幸かこの程度)のデータとしてまとめてあります(図20)。血友病Aの場合はレトロウイルスベクターが用いられます。レトロウイルスはHIVに近いものですが、HIVそのものではありませんので、心配はまったくありません。こういうものに第VIII因子遺伝子を組み込みまして静注したという方法であります。もうひとつは患者さんの繊維芽細胞という細胞を体外へ取ってきてまして、それに第VIII因子遺伝子がある特殊な方法で組み込みまして、そして本人に戻したということです。

血友病Bでは、アデノ関連ウイルスという大して怖くないウイルスですが、これに第IX因子の遺伝子を組み込んで筋肉に何十箇所と注射します。その結果、1人の患者さんは1%未満だった第IX因子が最高1.6%になり、もう1人の患者さんは0.3%未満だったのが0.8%まで上昇と、ちょっと増えました。遺伝子治療しますと、補充療法前に比べれば当然のことながら補充回数が少なくなりました。従来に比較して遺伝子治療をすることによってこれだけ補充療法削減効果があるんだということが示されました。

この血友病Bの場合は、重大な副作用が一切なかった(図21)。もちろん第IX因子のインヒビターができなかった。もちろん生殖細胞への伝播がなかった。ウイルスを殺す抗体ができなかった。以上のことから第IX因子の発現は少しかつ止血効果は不十分ではあったけれども、一応成功と評価されて、トップジャーナルに掲載された論文となったわけです。

現状を申しますと、先天性の免疫不全症という血友病ではない他の病気がありますけれども、その病気の遺伝子治療



(図19)

患者さんを対象に実施された血友病の遺伝子治療 (2001年7月現在)	
血友病A	
レトロウイルスベクター	静注 (10人)
繊維芽細胞移植	ex vivo (6人)
	本人の細胞とプラスミド
血友病B	
AAVベクター	筋注 (8人)

(図20)

AAVベクターを用いた血友病B遺伝子治療の評価	
臨床的にみた重大な副作用	: なし
第IX因子抗体 (インヒビター) の発生	: なし
ベクター-DNAの生殖細胞系への伝播	: なし
AAV中和抗体の産生	: なし
.....	
第IX因子の発現	: あり (1~2%)
止血効果	: あり (不十分)

(図21)

が非常にうまくいきました。新聞にも載ったのですが、その成功した患者さんの中から2名、そしてさらに1名、合計3名の方が白血病を発症しました。遺伝子治療、特にウイルスを使った遺伝子治療というのはどこで何が起こるか分からないという現実が示されたのです。これはあくまで先天性の免疫不全というちょっと特殊な病気です。実はこの種の病気は、ある状況では癌が出やすいのです。

それに比べますと、血友病患者さんについてはそういうこと（元来、癌とは全く関係がない）についてはあまり考えなくても良いのではないかという考え方もあります。しかし一方では、やはり遺伝子治療というのは危険性がどこかにはらんでいるのではないか、そういう点を徹底的に研究してからでないとしてもやれないという議論も当然であります。果たして今後、遺伝子治療がどの方向に向かってどう開発されて行くのか、まだ混沌としております。わが国でもこの遺伝子治療については自治医大と奈良医大を中心に致しまして、過去5～6年間着々と研究しております。また今年も予算をつけていただきました。

一方、この遺伝子治療に限らず、先ほどお示しいたしました肝移植の概念をもう少し細胞レベルまで広げまして、もっと数の少ない肝細胞や全く別の血管内皮細胞等を用いて細胞レベルで治療することができるということをわれわれは研究しております。これも将来性は結構あると私は思っております。私は停年まであと5年弱しか残っていません。果たして、今からどこまでできるかちょっと自信はありません。自信はありませんが、研究を継続することによって1つ1つ問題を解決していく知恵がわれわれにはあるということを示したいと考えています。

今回、お話したような治療ができて、この21世紀には血友病は過去の世紀のケア(care)の時代から完全なキュア(cure)の時代に入ることができたということを是非、私は皆様にお示ししたいと思っております。

最後までご清聴ありがとうございました。

発行日 平成18年3月31日

