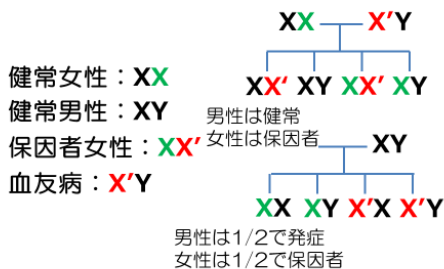


兵庫県難病団体連絡協議会医療講演・相談会

- 日時 2014年7月6日(日)
午後1時30分～午後3時30分
神戸市勤労会館 407号室
- 講師 兵庫医科大学病院 血液内科
助教 澤田暁宏 医師

今日は「血友病に関する最近の話題」ということで、いくつかお話をさせていただきます。血友病の話題の一つとして、最近は大阪医療センターの西田先生が保因者のお話を積極的にされています。そのお話をまずさせていただいてから、血友病の治療の現状が今どうなっているのかについてのたまかな総論を少し復習します。それから新しい凝固因子製剤がいくつか出てきますので、そのお話もさせていただきます。あとは合併症のお話として、C型肝炎の治療もかなり変わってきていますので、そのお話を中心にさせていただき、最後は少し付け足しのお話もさせていただきます。

血友病保因者とは？



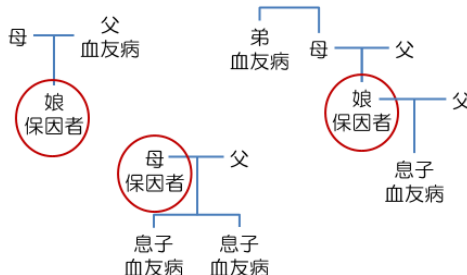
血友病の保因者のお話です。遺伝子には性別を決める性染色体があります。女性はXという染色体を2つ持っていて、男性はXとYを一つずつ持っています。このYの染色体が男性である証のようなものです。血友病と関係する凝固因子の遺伝子はX染色体上にあります。保因者の

女性は、2つあるXの染色体のうちの一つに血友病の遺伝子変異が起きている。血友病の方は、男性の一つだけあるXの染色体に血友病の遺伝子変異が起きていることになります。

例えば血友病の男性と健常の女性からお子さんが生まれてくると、染色体はお母さんとお父さんから1本ずつ遺伝しますので、お母さんの黒い X とお父さんの赤い X をもらった女の子、お母さんの黒い X とお父さんの Y をもらった男の子、お母さんの緑の X とお父さんの赤い X をもらう女の子、お母さんの緑の X とお父さんの Y をもらう男の子という4つの組み合わせができます。血友病のお父さんから男性が生まれてくると、お父さんの X は遺伝しませんので、血友病ではない子が生まれます。女性が生まれた場合は、必ずお父さんの赤い X が受け継がれますので、保因者になります。

一方、保因者である女性と健常の男性からお子さんが生まれてくると、お母さんの緑の X とお父さんの黒い X、お母さんの緑の X とお父さんの Y、お母さんの赤い X とお父さんの黒い X、お母さんの赤い X とお父さんの Y という4つの組み合わせになりますので、男性

確定保因者



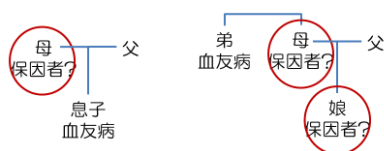
は2分の1の確率で血友病に、女性は2分の1の確率で保因者になります。

このスライドには確定保因者といって、保因者であることが検査をせずに確定できるというパターンを示しています。例えば、お父さんが血友病である娘さんは検査の必要なく保因者であると確定できます。また、家系の中に血友病の方がすでに2人以上おられて、かつお子さんが血友病であるお母さんも確定保因者です。そして、お母さんの家系に血友病の方がいて、その娘さんが血友病の子を生むと、この娘さんは確定検査をする必要なく保因者といえます。あとは、血友病の息子さんが2人以上おられるお母さんも確定保因者ということになります。

また、家系だけでは確定はできないけれども保因者ではないかと推定される推定保因者という方もおられます。例えば、血友病のお子さんが一人だけいるお母さんは推定保因者になります。お母さんの家系の中に血友病

の方がいるけれども、お子さんは娘さんしかいない場合は、お母さんとこの娘さんが推定保因者になります。つまり、血友病家系のお母さんを持つ子どもさんのいない女性と、親族に血友病の方はいないけれども血友病のお子さんを一人持っているお母さん、そしてご兄弟に血友病の方がいる女性が推定保因者となります。

推定保因者



推定保因者の方には保因者診断をした方が良いとお勧めしています。保因者診断とはどのように行われるのかというと、一つは凝血学的検査といって凝固因子の活性を測る方法と、もう一つは遺伝子検査で血友病の遺伝子を直接解析するという2つの方法があります。

一般的には、まず凝血学的検査を行います。これはご本人の採血だけでよく、全国どこでもできて、費用もそんなにかからないので、わりと簡単にできます。ただ、結果の信頼性が乏しくて、確定的なことが言えない場合も多々あります。また、検査が1回だけでは済まず、少なくとも3回以上は行ってその平均値を見るような形になるので、そういう煩わしさもあります。

遺伝子検査の場合は、本人だけでなく、血友病の方の血液も必要になります。また、全国どこでもできるわけではなくて、専門の施設だけでできます。そして保険が効かないので、研究扱いの検査になります。だから、場合によっては高い費用がかかったりすることもあります。ただ、研究費で賄われている場合もあるので、患者さんとご本人には費用がかからない場合もあります。結果の信頼性は高いのですが、遺伝子の変異が分からない場合も5%ぐらいはあると言わ

保因者診断の実際

凝血学的検査

- 凝固因子活性の測定
 - 本人の採血だけで良い
 - 全国どこでも可能
 - 費用が安い
 - 結果の信頼性に乏しい
 - 確定的なことが言えない場合がある。
 - 頻回の採血が必要

遺伝子検査

- 遺伝子解析
 - 本人と血友病患者の採血
 - 専門施設のみ実施可能
 - 研究扱いでの検査
 - 費用が高い
 - 保険が効かない
 - 研究費で賄われる
 - 結果の信頼性は高い
 - 結果が出ない場合もある
 - 採血は1回

れています。採血は1回だけで済みます。

保因者の診断や健診などがなぜ必要かという、保因者の方は基本的に症状は何もないのですが、やはり一部の方は凝固因子の活性が非常に低めで、軽症の血友病の方ぐらい下がっている方もおられないことはありません。そういう意味もあって健診をした方が良いと考えています。また、保因者の方も定期的に医療従事者と接することで、治療法などどんどん変わっていく血友病という疾患の知識を更新したり、遺伝的なカウンセリングにつないだり、またそれ以外の健康管理などにも役立てられるのではないかと思います。あとは当然、出産時のリスクを下げることも大きな目標になっています。保因者の方は今まであまり血友病の診療には関わってきにくい現状があったのですが、今は保因者の方に対してももう少し手厚いケアをしていこうという考えが広がっています。

ここからは血友病の治療全般のお話につながっていきます。血友病の保因者の方が出産することになると、お腹の中にお子さんがある時期は、ご両親への指導をしていくこととなります。お母さんが保因者の場合、保因者の方の凝固因子は出産時にはだいたい上昇することが多いので、お産の

保因者健診の必要性

- 保因者の一部には凝固因子活性が軽症血友病並みに低い場合がある
- 定期的に医療従事者と接することで、疾患の知識の更新や、遺伝カウンセリング、健康管理に役立つ
- 出産時のリスクを減らす

時にお母さんが問題になることはあまりありません。また、出生前診断などができるのかどうかという問題がありますが、この辺はいろいろと倫理的な側面もあって、現実的にはやっていないのが実際のところだと思います。あとは遺伝カウンセリングなどを行っていきます。お

父さんが血友病の場合は、「産み分けができるのか」ということをよく聞かれる場合があるのですが、この辺の科学的な立証はないので、お答えとしては「現実的にははっきりとした方法はない」ということとなります。お父さんの場合も遺伝カウンセリングをしながらやっていきます。

実際に保因者の方が出産する時には何に注意すればいいのかという、

できるだけお子さんに負荷のかからないお産の方法を選択するという
ことです。鉗子分娩や吸引分娩という方法があるのですが、こういったお子
さんに負担がかかるような分娩方法はとらないように、産科の先生と連携
しながら行います。鉗子分娩や吸引分娩をすると、頭血腫や帽状腱膜下出
血、硬膜下出血などといった出血の危険性が上がってくるので、こういっ
た分娩方法はとりません。その他にも、臍出血や採血部の出血などが起こ
ってくる場合があるので、そういったことに注意しながらお産をしていく
こととなります。

お子さんが生まれた後、
1ヶ月ぐらいまでの新生
児期は、凝固因子活性を測
定することで血友病の診
断が行えます。診断がつい
たらすぐに凝固因子を入
れるのかというと、そうで
はありません。出生直後の
新生児期に出血を起こす
ことは比較的まれなので、
症状がなければ治療はいりません。頭蓋内出血の危険は血友病でない方の
40～80倍と言われているので注意は必要になってきますが、基本的には
すぐに凝固因子を補充することはありません。

新生児期（1か月まで）

- 血友病の診断は凝固因子活性の測定。
- 診断がついたら直ちに凝固因子を補充しますか？
→いいえ
- 出血を起こす事は比較的まれ。
- 症状がなければ治療は必要としない。
- ただし、頭蓋内出血の危険は血友病でない新生児の40～80倍であり注意が必要。

定期補充療法の定義は？

- 一次定期補充療法
 - 開始年齢による定義
 - 2歳未満の関節内出血発症前に開始
 - 初回関節内出血による定義
 - 年齢に関係なく初回関節内出血した時点より開始
- 関節出血を基準にした定義**

そこからだんだん成長してきて乳児期になると、血友病の症状が出てくる場合があります。初発症状は皮下出血がいちばん多くて、だいたいの体の動きが出てくる4ヶ月頃ぐらいからいろいろなところに青あざが出たり、怪我をした時に血が止まらないなどが一般的な症状になり

ります。この頃は、関節出血などはまだ基本的には起こらないので、補充療法もそんなに必要としないことが多いです。

さらに大きくなって幼児期になると、補充療法を行います。今はもうご存じかと思いますが、定期補充療法が一般的に行われる時代になっています。定期補充療法はいつから始めればいいのかというところで、定期補充療法の定義というものが学会で定められています。小児に行っている定期補充療法は、一次定期補充療法といいます。これは2歳未満の関節内出血発症前に始めます。関節出血を基準にした定義になっています。初めて関節出血をした時から始める、もしくは2歳未満の関節出血を起こす前に始めるという方法を基本的にはとっていて、関節の出血を防ぐという目的で定期補充療法を行うのが今は一般的になっています。

重症の患者さんは主に小児期から定期補充療法を始めて、関節の出血を起こすことなく学童生活を送れるということが今は多くの症例から証明されています。はじめは当然親による投与ですが、徐々に本人へ移行していきます。ですから、本人への血友病の教育を学童期にはしていかなければなりません。体重も増えていきますが、投与量を調節しながら定期補充

療法は基本的には続けます。

学童期の診療

- 親による投与から本人投与への移行
- 本人への血友病教育
- 体重の増加に伴う投与量の調節
- 定期補充の継続
- 学校への指導（体育、修学旅行などイベントが多くなってくる）
- 基本スタンスは血友病による制限が無いようにしっかり補充療法を行う。
- 通院は長期の休みの時が中心になってくる
- 普段は定期補充の為に凝固因子の処方のみ

また、学校への指導なども必要になってきます。ただ、基本的には血友病であることによっていろいろな制限が起こらないようにしっかり補充療法を行いながら、他の血友病でない子と変わらないような学童生活を送ってもらうよう

にしています。通院に関しては、なかなか本人は学校があつて来づらいため、本人には夏休みや冬休みなどの長期の休みの時に来てもらって、それ以外の時は親御さんに対応する形が多くなっています。ですから、定期補充療法さえしっかりされていけば出血の症状はほとんど起こりませんので、普段は凝固因子製剤を処方するだけの外来という感じになるのが学童期の診療です。

その後、高校、大学と青年期になってきます。この頃に問題となる状況としては、ずっと定期補充療法をやっていく中で、だんだんと「アドヒアランスの低下」といって、定期補充療法を続けづらくなっていくことが比較的あります。今の若い方は定期補充療法を物心のつく前からずっとやっていますので、出血を起こしたことがない方がほとんどなのです。つまり、出血の症状を知らない世代ということになります。そういう方が小児科から内科へ移ってくれば、本人に血友病の再教育、親離れ指導のようなことが必要になってきます。ここで大事なのが「アドヒアランスの維持」です。つまり、定期補充療法を途切れさせずに続けるということになります。定期補充療法が少し緩んでくると出血の症状を起こす時があるのですが、今

までに出血の症状を起こしたことがないので、わりと気づかずに重症化するということが起こってくる場合があります。ですので、一度青年期にアドヒアランスが下がってきた時には、やはりしっかりとした指導が必要になってきます。また親御さんの方にも、子どもにある程度託していくような指導をしていくことになります。症状としては、青年期の辺りから血尿や消化管出血なども頻度としては少し増えてくるので注意が必要です。やはりできるだけ定期補充療法が緩まないようにがんばらないといけないということです。

その後、壮年期を迎え、定期補充療法をずっと続けられている方はあまり大きな出血もなく、それほど大きな問題はない場合もあるのですが、若い頃に定期補充療法がまだ定着していなかった世代の方々は、やはり慢性の関節

壮年期の診療

- 補充療法は定期組と非定期組に分かれる
- 不定期に定期補充する人が増えている
- 血友病の管理は自己管理が中心
- 診察室では血友病以外の一般内科的内容が中心になってくる
- 慢性C型肝炎は今は専門医へ基本的には紹介する
- HIV感染症治療は今なお発展途上
- 慢性関節症に対する人工関節置換術の必要性が増えてくる
- 他の疾患診療の為に振り分け医的診療

症がどうしても起こってきています。あとは、C型肝炎やHIVなどの感染症、独身の方が多いか、親の過干渉や親離れができないお子さんなど、そういった問題もあります。定期補充療法をされている方も含めた共通の問題点としては、年を取っていきますと、どうしても血友病以外の、通常起こってくる疾患が増えてきます。生活習慣病やがん、事故など、そういった血友病とは関係のない問題が起こってくるようになります。

壮年期の診療としては、定期補充療法をされている方とされていない方の2種類の患者さんが存在する状況になっています。また、定期補充療法といいながら、わりと不定期になってくる方も増えてきます。血友病自体の管理は、もうかなりの部分が患者さんの自己管理に頼っていくことになり、診察室でも血友病の話はもちろんあるのですが、わりと一般内科的な内容が多くを占めてくるようになってきます。C型肝炎については、以前は兵庫医大なども血液内科で全部やっていたのですが、今はかなり治療の進むスピードが速くなってきていまして、基本的には今は専門医の方へ紹介するという形になっています。HIV感染症の治療もどんどん進歩していますが、まだ発展途上というところがあります。慢性の関節症については、定期補充療法をもってしても、なかなか進行を抑えることがやはり非常に難しい場合があります。滑膜という関節の膜があるのですが、その炎症が定期補充療法をしてもなかなか抑えられていないということがだんだんと分かってきました。やはり定期補充療法だけでは慢性関節症の進行は抑えが利かないのではないかと最近では考えられています。ですから、関節の障害が悪くなってくると、どうしても人工関節置換術をせざるを得なくなってくることも増えてきています。このように、壮年期は他の疾患

老年期の診療

- 受診困難となった際のかかりつけ医の必要性
- 自己注射の継続の為に方策（訪問看護など）
- HIV/HCV感染症対策
- 癌の早期発見
- 肢体障害、認知症などから要介護認定
- 生活習慣病による臓器障害の予防
- 独身者も多く、解決策が見当たらない事も多い
- 抑うつ傾向を示す割合が多い

の治療のためにいろいろなどころに振り分ける「振り分け医的診療」を血友病医は行っているという現状になっています。

さらに年を重ねて、老年期、ご高齢になってくると、また別の問題が出てきます。一つは老視です。視力が下がってきて、注射がなかなか難しくなってくるこ

とがあります。当然先ほどもあった感染症の問題、生活習慣病、がん、関節症悪化による肢体障害、そういったことが一段とまた出てきます。この辺りをどうクリアするのかということが、なかなか難しい問題になってきています。あとは認知症が出たり、当然骨折などの一般的な年齢に伴う変

化にも対応していかなければならなくなってきました。

老年期にはどうしても受診に行きづらくなるという場合があるので、かかりつけ医のような近くのお医者さんが非常に必要になってきます。自己注射もなかなか継続が難しくなってくる場合がありますので、訪問看護などを利用して何とか続けるなど、いろいろな方策を探りながらやっていく必要があります。あとは感染症対策、がんの早期発見、肢体障害や認知症などから要介護認定が必要になったり、また生活習慣病の予防も重要です。最近はわりと独身の方も多くて、なかなか解決策が見当たらず、少し抑うつ的になる場合も比較的多いので、こういった様々な問題を上手く解決しながらやっていかなければなりません。決まった方法はないので、一人ひとりで考えていくような形で行っていくのが老年期の診療になってきています。血友病の治療の現状はこういった感じです。こういったことに日々対応しながら診療を行っているという形になります。

現在利用可能な凝固因子製剤

- 凝固因子製剤
 - ▶ 第Ⅷ（はち）因子製剤
 - ・ クロスエイトMC：日赤
 - ・ コンファクトF：化血研
 - ・ アドベイト：バクスター
 - ・ コージネイトFS：バイエル
 - ・ ノボエイト：ノボノルディスク
 - ▶ 第Ⅸ（きゅう）因子製剤：従来型
 - ・ PPSB-HT：日本製薬
 - ・ クリスマシン：ベネシス
 - ・ ノバクトM：化血研
 - ・ ベネフィクス：ファイザー
 - ▶ バイパス製剤
 - ・ ファイバ：バクスター
 - ・ ノボセブンHI：ノボノルディスク

血友病の治療においていちばん中心になるのは、やはり足りない凝固因子を補充するという事です。治療の薬がない時代はもう輸血をするしかないという状態で、そこからクリオ製剤や凝固因子の製剤が徐々に進歩してきました。今は遺伝子組み換え

の第Ⅷ因子、第Ⅸ因子製剤、または血漿由来の第Ⅷ因子、第Ⅸ因子製剤を補充することが治療の中心になっています。

このスライドは、現在利用可能な凝固因子製剤を示しています。第Ⅷ因子は5種類の製剤を今は使うことができます。血漿由来は日本赤十字社のクロスエイトMCと化血研のコンファクトFで、アドベイト、コージネイトFS、ノボエイトは遺伝子組み換えの外国産の製剤になります。第Ⅸ因子

の方は、血漿由来の製剤を日本製薬、ベネシス、化血研が作っていて、主に化血研のノバクト M を使います。ベネフィクスという遺伝子組み換えの外国産の製剤もあります。インヒビターの方のバイパス製剤はファイバとノボセブン HI で、これらは外国産の遺伝子組み換え製剤です。今、日本で使える製剤はこれだけあります。

いちばん最近のお話として、ノボのノボエイトという従来型、今までの第Ⅷ因子製剤とほぼ同じ第Ⅷ因子製剤が5月に発売になっています。細かいことを言うと、これはBドメインという、第Ⅷ因子の遺伝子の一部分を少し切り取っている型なので

すが、それ自体にあまり大きい意味はありません。分子の大きさを少し小さくしているので、いろいろなことに応用する時に優位になります。効き目や副作用に関しては、ほとんど今までの製剤と変わりません。位置づけとしては、今までにある第Ⅷ因子製剤と同じ製剤という立ち位置です。選択肢が一つ増えたということになります。他の製剤と何か違う特徴があるとすれば、単位数の種類が多いところですね。250、500、1000、1500、2000、3000とあります。1500単位や3000単位は他の製剤にはない規格です。

凝固因子製剤の効能の追加と剤型の追加がありました。インヒビターの製剤は今まで出血時の補充療法にしか適応がなかったのですが、ファイバには定期補充療法が適応追加になりました。また、ファイザーの第Ⅸ因子製剤ベネフィクスには3000単位製剤の剤型が追加されています。ファイバの用法・用量の変更ですが、インヒビターの方でも定期的に注射をすることによって出血を抑えることができるという試験を行って、有効性が認められたので定期補充療法が承認されたということです。ベネフィクスは、今までは1000単位と2000単位があったのですが、そこに3000単位という少し多めの単位の製剤が追加されました。

新発売された凝固因子製剤

- ノボエイト：ノボノルディスクファーマ
従来型第Ⅷ因子製剤
Bドメイン切断型
2014年5月12日発売

新しい凝固因子製剤の発売がいくつか決まっています。一つ目として、バイオジェンという会社が出すオルプロリクスという製剤があります。これは長時間作用型の遺伝子組み換え第IX因子製剤です。今までの第IX因子に少しタンパクをくっつけて、3倍ぐらい長く効くようになりました。もう一つは、化血研が出すMC710です。これはまだ名前が決まっていなようなのですが(その後バイクロットと決定しました)、現在承認申請中です(7月4日に承認されました)。第X因子加活性化第VII因子製剤で、バイパス製剤です。これは血漿由来になります。もう一つ、発売される予定がほぼ決まっていると思われるのが、バクスターのBAX326です。イギリスではRIXUBISという名前が付いている製剤です。これは従来型の遺伝子組み換え第IX因子製剤になります。一応日本でも承認申請を出しています。

補充療法の変革期

- 血友病B
 - 長時間作用型凝固因子製剤
 - 半減期が約5倍
 - 定期補充療法が月2回で可能に
- 血友病A
 - 長時間作用型凝固因子製剤
 - 半減期は約1.5倍
 - 定期補充療法が週2回で可能に

減期が約3~5倍と非常に伸びるので、血友病Bの方は、例えば定期補充療法が2週間に1回、つまり月2回で済むという時代がもうすぐ来るといふことです。だから血友病Bの方は、出血時補充療法をするよりも、もう月2回の定期補充療法を行って出血を抑えていくことが非常にやりやすくなっていくのではないかと思います。この新しい製剤が出ることで、今までとは大きく補充療法のあり方が変わってくる可能性が高いということになります。

新しい製剤は一応この3つが出る予定になっています。

血友病の補充療法は今、非常な変革期に入っています。血友病Bについては、先ほど申し上げたバイオジェンの長時間作用型製剤を筆頭に、各メーカーがおそらく来年以降も新製品を出してきます。半

血友病 A に関しても、長時間作用型の凝固因子製剤は今一応準備されています。ただ、血友病 B のように 5 倍も半減期は伸びません。約 1.5 倍ぐらいなので、今よりも少し伸びるぐらいの製剤になってきます。ですから、例えば重症で週 3 回補充をしている人なら週 2 回ぐらいの補充になるのではないかというところですが、ただ、長く効くようになるのは確かなので、今までよりは少し補充の量を減らせる可能性があります。

来年、再来年にかけて、血友病 B の製剤が先行して出てくることとなります。今日ご紹介した製剤以外にも試験中の製剤はいくつかありますので、どんどん血友病の止血治療は新しい時代に入ってきているところです。

C型肝炎の治療

- 1992年 INF6か月治療認可 5%
- 2001年 INF+リバビリン治療認可 20%
- 2002年 INF単独治療期間制限撤廃
- 2003年 Peg-INF認可 24%
- 2004年 Peg-INF+リバビリン認可(1b) 50%
- 2005年 Peg-INF+リバビリン1b以外に拡大
- 2011年 Peg-INF+リバビリン+テラプレビル承認
- 2013年 Peg-INF+リバビリン+シメプレビル承認

血友病の方にとって大きな合併症の一つである C 型肝炎ですが、こちらの治療も今非常に変革期を迎えています。C 型肝炎の治療としては、1992 年にインターフェロンの治療がまず認可されました。スライドに 5 %とありますが、インターフェロンが効きにくい 1b 型に効くのは、だいたい最初は 5 %ぐらいでした。その後、

C型肝炎の治療

- 2013年 ダクラタスビル+アスナプレビル承認申請
- 2014年 ソホスビル+リバビリン承認申請予定

インターフェロンとリバビリンという薬を併用する治療が認可されて、それでだいたい 20%ぐらいに上がりました。インターフェロンは、最初は 6 ヶ月間しかできなかったのですが、その治療制限がなくなって、その後ペグインターフェロン

という長時間作用型のインターフェロンが出てきます。これで、効かない方でもだいたい 20%ぐらいは治療効果が得られるようになりました。そし

てペグインターフェロンとリバビリンの併用療法が認可されて、やっと半分ぐらいの方が治るということになりました。ここからはしばらく新しい治療がなかなか出てこない状態が続いていたのですが、2011年になって新しいC型肝炎の抗ウイルス薬であるテラプレビルという薬が承認されて、それをペグインターフェロンやリバビリンと併用することによって、50%からさらにもっと効き目が良くなりました。ただ、このテラプレビルは非常に副作用が強くて、なかなか使いづらい薬だったのですが、去年テラプレビルの第2世代の薬としてシメプレビルという新しい薬が出て、これによってかなり副作用が軽減されました。今はペグインターフェロンとリバビリンとシメプレビルの3剤を併用するのが、治りにくい人の治療の第一選択になっています。ソブリアードというのが、そのシメプレビルという薬です。これは2013年の12月に承認が下りました。今の難治性のC型肝炎の人は、ペグインターフェロンとリバビリンとこのソブリアードの併用で治療しています。

インターフェロンは今お話ししたようにずっと使われ続けていて、インターフェロンを使わないと治らないという状況が続いていたのですが、今後インターフェロンを使わずに、飲み薬だけで治療できるような薬が出てきます。今承認申請をしているのが、ダクラタスビルとアスナプレビルという2つの薬を併用する治療です。また、ソホスビルという薬とリバビリンを併用する治療も今年承認申請が予定されています。前者はおそらく今年中、後者は来年には承認されて治療ができるようになってくると思われると思います。インターフェロンの治療はどうしても毎週注射をしないとイケなかったりして、なかなか治療に踏み切れない方が多くおられたのですが、これら飲み薬のみの治療になってくると、治療のハードルが少し下がるのではないかという感じはあると思います。

ダクラタスビルとアスナプレビルは去年の11月に承認申請をしていますので、今年の夏までにはおそらく承認が下りて治療ができるようになると思います。ただ、この治療でもやはり遺伝子の変異などがあって効きにくい人がどうもいるのではないかという話があるので、実際に治療をするとなると、肝臓の専門家の先生に相談して、そちらでやってもらわなけれ

ばいけないこととなります。現在承認申請準備中のソホスビルという薬についても今後承認申請を出して、来年ぐらいに発売になると一応言われています。飲み薬だけでC型肝炎が治る時代が来るということで、C型肝炎については若干こういう明るい話題があります。

もう一つ、大きな合併症としてHIV感染症があります。HIV感染症の治療は今、「Single Tablet Regimen : STR」といつて、抗ウイルス剤を1日1回1錠飲むだけでウイルスを抑えられる時代が来ています。副作用もかなり軽くなっていますので、ウイルスを抑えること自

体は非常に楽になってきています。ですので、HIV感染症はほとんどそれ以外の疾患のマネージメントをすることになります。どうしても治療との関連で様々なことが起こってきやすくなります。生活習慣病、骨粗鬆症、認知症、がん、心臓や脳血管疾患などのマネージメントを中心にやっていくことになり、HIV感染症そのものは薬を1錠飲んでおいてもらうという時代にこれからどんどんなっていくと思います。

いちばん新しい薬として、テビケイという薬が出ました。これも副作用が少なく1日1回で済む薬です。今はこれをもう1種類の薬と併用して2剤飲まなければいけないのですが、年末には合剤ができます。今はもうすでに1日1回1錠の薬がありますので、どんどんそういった薬が出てくることになっています。HIVの治療はわりと成熟して、一段落付きつつあるという感じがします。

最後に「その他の話題」ということでお話しします。血友病の方の家庭治療として、ご自身で注射をしてもらっているわけですが、その輸注の記録をしっかりつけて検討していくことが重要になります。今は紙の記録票をお渡ししていますが、最近はコンピューターで輸注記録をつけるアプリ

HIV感染症の治療

- 抗ウイルス剤は1日1回1錠 (Single Tablet Regimen:STR) の時代へ
- 副作用の軽減
- HIV非関連疾患のマネージメント
 - 生活習慣病
 - 骨粗鬆症
 - 認知障害
 - 癌
 - 心臓、脳血管疾患

もいろいろなところが出てきています。例えば「ゆちゅレコ」というものがあります。これは主にノボのバックアップで企画されたものですが、登録が若干面倒臭いところがあります。私たちのところにアドレスを送ってもらって承認するという「友達申請」のような手順が少しややこしいのですが、いろいろな機能もあってなかなか良いと思います。もう一つ、バクスターさんがバックアップして作った「モバ録」というものもあります。これは、登録自体は非常に簡単で、QRコードのようなもので読み取るとすぐに登録ができるようになっていました。これも機能的には先ほどの「ゆちゅレコ」と変わりなく、非常に多彩な機能があり、過去の履歴なども非常に見やすくなっています。また、ファイザーがバックアップして作った「BeneMobile」というものが使えるようになってきているようです。私はこの中身は見たことがないので分からないのですが、これは普通にアップルストアからダウンロードできるようです。このようにスマホなどのコンピューターで使えるものもありますので、日々の輸注記録をきちんとつけて、自己管理をしっかりしてもらいたいと思います。少し雑多なお話になりましたが、今日のお話は以上です。

Q:

先ほど血友病 B と A にそれぞれ時間が長く効く製剤が出るというお話がありましたが、発売はいつ頃になるのでしょうか？

A:

血友病 B のバイオジェンの製剤は、もう近々出ます。まだ具体的な発売の日程は聞いていないのですが、秋ぐらいまでにはおそらく発売になるのではないかと思います。血友病 A の第Ⅷ因子の製剤に関してはもう少し先なので、来年以降になると思います。第Ⅸ因子の長時間作用型の製剤は、バイオジェンの製剤が先に出て、来年以降、他社もおそらく追随して出してくると思います。おそらく何種類かは出ます。メーカーによって微妙に半減期を延ばす方法が違うのですが、どれも長くなる程度としてはだいたい5倍ぐらいで、その部分に関しては各社にあまり差はなさそうです。バイオジェンはおそらく第Ⅷ因子の長時間作用型製剤も同じ製法で作って

いるので、それもおそらく来年ぐらいだと思います。

Q:

さらにもっと進んで、経口薬というお話はありますか？

A:

経口で第Ⅷ因子を吸収させるというのは、研究としてはあります。ただ、まだ実用するところまで行くには時間が必要なので、「すぐに」というのは少し難しいと思います。その他の新しい治療でいうと、遺伝子治療なども研究が進んでいます。ただ、それも近いうち、来年や再来年というのは少し難しいです。治療の方向としては、一応しっかり進んでいるのは進んでいるので、将来的にはそういう治療が出てくるかもしれません。

Q:

遺伝子治療ができるようになると、もう補充療法はしなくてもいいようになるのですか？

A:

そうです。補充療法の代わりに遺伝子治療を行うことになります。遺伝子治療といっても、体中の遺伝子を治すという治療ではありません。血友病ではない遺伝子を体の中に一時的に入れると、その細胞が死ぬまでの間は凝固因子を作ってくれるので、その間は凝固因子が少し増えます。ただ、細胞には寿命がありますので、だんだん減っていきます。ある程度それも定期的に投与するという感じにはなると思うのですが、そういうイメージです。

Q:

完治するわけではないのですか？

A:

完治させるというわけではありません。凝固因子を作る遺伝子を入れるということです。

Q:

保因者のお話で、検査料はいくらぐらい必要なのですか？

A:

正確な値段は覚えていないのですが、凝血学的検査は通常の保険診療で

行われるので、3割負担で数千円というところだと思います。遺伝子検査に関しては、保険の診療ではありません。できるところが研究という形で行っています。東京医大は厚労省から研究の科研が入っていて、費用もその研究費から全部賄ってくれるということで、患者さんへの負担はなく遺伝子検査をやってくれることになっています。だから、ご希望があれば東京医大の方へご紹介して行ってもらうことは可能だと思います。

Q:

例えば兵庫医大の先生にお願いすれば、東京医大で遺伝子検査を受けることは可能ということですか？

A:

ただ、こちらで採血をして検体を送ることはできません。基本的には、ご本人と血友病の患者さんの最低2人は東京医大まで行ってもらわないといけません。現地でいろいろな説明やカウンセリングのようなことをきちんと受けて、同意書にサインをしていただいて、その上で遺伝子検査を受けるといった形になりますので、こちらで採血だけというのは少し難しいです。

Q:

検査自体の費用はいらないけど、交通費などは必要ということですね。

A:

そうですね。交通費などは実費で払ってもらわないといけないことになってくると思います。

Q:

血友病は突然変異が約30%を占めていると言われていますが、それは遺伝とはまた別なのでしょうか？

A:

家系に血友病の患者さんが全くいらっしゃらなくて、突然変異で血友病の方がおられるという場合が一応30%ぐらいと言われていています。ただ、お母さんもお父さんも健常で突然血友病の子が生まれてくるというよりも、お母さんのご両親は血友病の遺伝子を持っていないのですが、そこからお母さんが突然変異で保因者になっているという割合が非常に多いと言わ

れています。ですので、血友病のお子さんが生まれてきたお母さんが実は突然変異で保因者になっているというケースが多いのです。お母さんのご両親に血友病の遺伝子がなくても、お母さんは保因者の可能性がやはりあるので、できれば保因者診断や保因者健診をされている方が良いと思います。

Q:

突然変異というと、いきなりポンと出てきたようなイメージを持つのですが、そうではないような気がしています。

A:

本当に突然変異で起こってきている分も確かにあるにはあるので、全く家系がなくても出てくることはやはり現実的にはあります。ですが、突然患者さんが出てくるというよりも、突然変異で保因者になるということが多いということです。

Q:

病院によって、もらえる製剤の本数が制限されているところがあります。兵庫医大は制限なくもらえますが、この辺りの病院の体制についてお聞きしたいと思います。

A:

これはなかなか難しいところがあるのですが、薬の処方は一般的に最大3ヶ月分という大まかな枠があります。血友病の凝固因子製剤に関しても、基本的にはその枠内で考えます。例えば、定期補充療法をするのだったら2日に1回か週3回かとなってくるので、月に15本なり何本なりという計算の上で、「3ヶ月分はマックスこれぐらい」というようなことは通るはずですが、ただ、凝固因子製剤は単価が非常に高いので、薬局の納入などに係わる金銭的な問題で多くの本数を扱えないという場合がやはり出てきます。「本数の制限を受ける」というのは、どちらかというところから、そういう経済的な理由によることとおそらく多かろうと思います。病院としても、あまりたくさん本数を出すと、保険を審査するところから、「なぜこんなにたくさん出しているのか」という問い合わせを受けてしまいます。兵庫医大は、それにきちんと「こういう理由でこれだけの本数が必要なのです」と

いうことを説明しているから、あれだけの本数を出せているということですよ。そういう裏側の事情があるので、病院ごとに差がついているのだと思います。ある程度は致し方のないところもあると思います。

Q:

保因者が出産する場合に配慮しなければならないリスクについてのお話がありましたが、私自身は普通分娩で子どもを産みました。産科の医師と血友病を専門とする医師との連携は、どこの病院でも行われているのでしょうか？

A:

血友病の専門医自体が全国的にそんなに多いわけではないので、やはり血友病を診たことがある医師がいる産婦人科はそんなに多くありません。だから、保因者の出産ということになれば、「うちでは心配なので専門医に行ってください」ということで兵庫医大に紹介されてくるのが時々あります。保因者の出産について、一般の産婦人科でどこまで血友病専門医と連携されているかということについては、私たちも見られないので分かりません。兵庫医大で行う場合は、少なくともお母さんの血液検査をしっかりとやって、凝固因子がどれぐらいあるかをチェックします。本当に少ない人もやはりいるので、そういう人の場合は血友病の軽症の人に準じたような治療をしないとイケません。つまり、簡単に言うと凝固因子を少し足してあげないと血が止まりにくいのではないかという人もいて、実際にそうやってお産をした方もおられます。だから、保因者の方のお産の時には「共観」といって、産婦人科の先生がメインに付いて、血液内科の医師も一緒に入院の主治医になって診ていくという形でやっています。

Q:

軽症や重症という病状の程度も遺伝するのですか？

A:

そうですね。基本的には同じ遺伝子の型をそのまま受け継ぎますので、出てくる表現型はほとんど変わらないと思います。重症の型だったら重症だし、軽症の型だったら軽症です。

Q:

ファイバの定期輸注はどれぐらいの量をどれぐらいの間隔でやればいいのかですか？

A：

これに関して決まりはありません。一般的には重症の血友病 A の方の定期補充療法に準じた形で行えばいいと思います。一応投与量は体重あたり 100 単位が最大なので、それで週 3 回やる人もいます。「どれだけ以上打ったらダメ」といった決まりは全然ないので、それこそ毎日打っても咎められる理由は一応ないということになります (笑)。

Q：

多いのは、週 2 回か週 3 回ぐらいでしょうか？

A：

そうですね。それが一般的にはマックスの定期補充だと思います。おそらく多くはそこまでされていなくて、週 1 回やなんとなくの定期補充のような形が多いです。定期補充療法もやはり人によります。ものすごく効果が実感できる人と、やっているけど全然普段と変わりがないような人もおられるので、そういう意味ではやってみなければ分からないというところはあります。

A：

今日はお話していないのですが、関節症のエコーの検査を奈良医大などが一応やっています。それで見ると、今起こっている痛みが、滑膜炎という炎症が原因で痛いのか、出血で痛いのかという区別をすることができません。関節症がある人は、痛みがある時に、出血で痛いのか関節症で痛いのか分かりにくい場合がよくあると思うのですが、エコーで見るとそれがどちらか分かる時が結構多いのです。

Q：

兵庫医大でも近々行えるようになるのですか？

A：

そのエコーの機械をどうするのか、またかなり画像が鮮明に見えるエコーでないと分からないなど、いろいろなハードルがありますので、「すぐに」というのはなかなか難しいです。

Q:

今なら奈良医大へ行けばやってもらえるということですか？

A:

そうですね。奈良医大には、整形外科の先生とリウマチ科の先生が一緒になってリウマチの関節を診る「リウマチセンター」というものがあります。血友病の人もリウマチの人と関節の状態が似ているということで、お願いして診ていただけるようです。

Q:

私たちが人工関節などの手術をするとなると、「兵庫医大には専門医がいるから」ということで必ず兵庫医大で手術をすることになってしまいます。リウマチとの絡みで言うと、以前リウマチの人工関節の病院のランキングが新聞に載っていました。人工関節で気になるのは、例えば感染率だったりすると思いますが、たくさん手術をしても感染率が少ないところと、そんなにたくさん手術をしていないのに感染率が高いところなどが一覽で載っていました。また手術後のリハビリに関しても、関西労災病院はすごくケアが良い、2週間ぐらいかけてきっちり丁寧にしてくれる、兵庫医大と比べても全然違うなどということが載っていました。先生とは科が違うので何とも言えないのですが、その辺りのことはどうお考えですか？ 私たちには専門医がいるから、専門医がいなければいけないから兵庫医大でしか手術を受けられないという事情があります。

A:

確かにそうですね。やはり関節の手術の成績が良い病院で手術をしてみたいと言われた方も実際おられました。それで少し画策したこともあったのですが、当然そこには血液専門医がいなくて、もちろん血友病の人を一人も診たことがないような病院でした。いろいろ相談をしてみたのですが、「やはりうちでやるのは難しい」と言われて断念したこともあります。やはり凝固因子の管理がないと難しいところはあります。何事もなければそんなに大きな問題にはならないのですが、やはり何かあった時に何ができるのかという方がむしろ大事になってきます。やはり専門医がいないと、止血管理に関しては突発的な事態の対応が難しくなってきます。ですから、

関節の手術成績も当然気になるとは思いますが、やはり血友病の方は止血管理が十分できるところで手術するべきなのではないかと思えます。

Q:

まず、基本的には病院側が血友病患者を受け付けないということがあるということですね。

A:

そうですね。やはり少し受け入れがたいところはあるようです。

Q:

C型肝炎が治る確率は、今はだいぶ上がっているのでしょうか？

A:

ペグインターフェロンとリバビリンとシメプレビル併用のという、いちばん新しい治療法でいくと、治りやすい人はもうおそらく9割方が治ります。ほぼ100%に近いぐらいの人が治る感じですね。1型の治りにくい人でも7、8割ぐらいの人には効くというデータも一応あります。以前にインターフェロン治療をやって全然効かなかった人にはやはり少し効きが悪くて、5割いくかいかないかぐらいだったと思います。今後出るインターフェロンを使わない治療は、そもそもインターフェロンが効くか効かないかということは基本的に関係がないので、前の治療がどうだったかということとはあまり関係がないようです。肝臓の専門の先生はわりと明るい未来を想像しておられるようで、今はインターフェロン治療をあえてせずに新しい治療薬を待っている人がわりと多いようです。

Q:

肝炎が国民病と言われていたのが、すごく減ってくるということですね。

A:

そうですね。治しやすくなっていると思います。

Q:

B型肝炎やC型肝炎は治療をしなくても治る場合があるのですか？

A:

急性B型肝炎は自然治癒することがあります。C型肝炎は基本的には慢性感染になってしまうので、症状がほとんど出ていない人もいますが、

慢性 C 型肝炎が自然治癒することは残念ながらありません。

Q:

「消える」ということがよく言われますが・・・

A:

「(C型肝炎の抗体が陽性で) 感染したような痕跡はあるけど、もうウィルスは出ていない」という人も中にはいますが、そういう人は非常にまれです。

Q:

うちの 31 歳になる息子なのですが、B型肝炎と C型肝炎の両方に感染していて、「消えないな、消えないな」と先生はおっしゃっています。医療センターの消化器内科で年に 2 回ほどエコーなどの検査をやっているのですが、去年「C型肝炎が消えた」と言われました。治療も何もしていません。ウィルスが暴れていないからということで、インターフェロンも何も治療していなかったのに、ある日突然「C型肝炎が消えた」と言われました。

A:

抗体が陽性になっていたら「C型肝炎に感染している」と言うのですが、ウィルスの遺伝子を測る検査があって、それによってウィルスが出ているのか出ていないのかということが分かります。多くの人は慢性感染になって C型肝炎のウィルスがずっと出続けるのですが、中には自然にそれが出なくなるという人もいます。そういう人は一応「自然治癒した」というふうに言います。

Q:

今後また出てくることはあるのですか？

A:

一度消えたウィルスがまた出てくることは通常はあまりありません。

Q:

B型肝炎の方が消えるのではないかとっていたのですが、B型肝炎は残っています。B型肝炎の治療法はあるのですか？

A:

B型肝炎の治療法も今はあります。C型肝炎と同じように抗ウイルス剤があります。それを飲むと、多くの方は血液中のB型肝炎ウイルスの遺伝子が出なくなります。出なくなるのに2年ぐらいかかる人もいますが、出なくなった時にB型肝炎の抗体が上手く体にできてくる人とそうでない人がいます。その抗体が上手く体にできてくるように、抗ウイルス剤にプラスしてインターフェロンをしたりなど、そういういろいろな治療があります。それは消化器科の専門の先生が上手く様子を見ながら治療していくような形になります。B型肝炎もキャリアといって、B型肝炎のウイルスはいるのだけれど、肝臓の障害が全く出ていないという状態が多いので、その状態だとあえて積極的に治療はしない場合がほとんどです。症状が出てきたら治療をすることになると思います。ただ、肝臓が悪くなくても放置しては絶対にダメです。突発的に肝臓にがんができたりする場合がありますので、必ず定期的に受診はして、エコーの検査も定期的に行なっていけません。

Q:

今は年に2回検査に行っていますが、その程度でいいですか？

A:

それは続けて行っていただければいいと思います。

Q:

先ほどの高齢化のお話で、具体的に年配の方でいろいろ困っている方は多いのですか？

A:

そうですね。

Q:

QOL調査のようなデータ以外で、例えば現実に独身者が多い、困っているという年代が増えているという印象はありますか？

A:

具体的な数などは知らないのですが、独身で親御さんもお亡くなりになっているという独居の方はやはりある程度おられます。それぐらいの世代

の方は当然若い時に十分な治療がなかったので、関節がやはりだいぶ痛んでいて、動くのも結構しんどいような方もおられます。そういう方は通院がなかなか難しくなってきたりします。そうなってくると、それこそ普段は近くの往診の先生にお願いして、訪問看護師さんなどにも入ってもらうことになります。注射も自分でできているうちはいいのですが、やはり目が悪くなったり肘が曲がりにくくなったりなどでなかなか難しくなってきたりします。ですので、注射も訪問看護師さんをお願いしたりなど、そういうこともやはりだんだん増えてきています。

Q:

病院に通うのも大変ですよ。

A:

そうですね。やはり通うのが大変になってきます。

Q:

そういう時は近場のお医者さんに、例えば先生に紹介状を書いてもらってお願いしてもらおうというようなことは可能なのですか？

A:

正味の話、これはその医者によるところもあります。その先生が気の良い先生かどうかということに非常に左右されます。だから、薬をそちらの方の先生に頼むのは結構ハードルが高いことが多いです。訪問看護ステーションなどの方々は、どんな病気に対してもわりと心が広いというか、診たことがない病気だから嫌がったりなどということはありません。ですので、訪問看護ステーションを探すのに困るということは今のところありません。ただ、在宅で何とかなる場合はまだ良いのですが、在宅では無理となった時については、今はまだ全くプランがありません。

Q:

施設には入れるのでしょうか？

A:

それはどうなるのだろうという感じで、非常に大きな課題です。

Q:

以前、HIV感染症の方が施設に入れない、拒否されるということがありました。でも、血友病だけだったら、特養などにも入ろうと思えば入れるのではないかと思いますのですが・・・

A:

そうですね。受け入れる施設側は、出血した時の対応をどうするかなどといったところを気にされるので、基本的にはガッチリ定期補充療法をして、出血をしないようにしてもらいたいというのがいちばんだと思います。出血時の対応といっても、施設側はその出血がどんなものなのかが分からないのでやはり難しいです。だから、出血をそもそもさせない状態にするという方向性はどうしてもなると思います。

Q:

日本赤十字社のクロスエイトのシェアは、今はもう1割ぐらいですよ。

A:

そうですね。

Q:

クロスエイトを使っているのは年配の人ばかりです。

A:

そうですね。やはり小児科領域で製剤を選択する時は、ほとんどの場合は遺伝子組み換え製剤を選択します。クロスエイトを選択するご家族さんは、今はほとんどいないようで、クロスエイトは以前から使っている方が残っているだけの状態です。いろいろなことを考えると、クロスエイトもある程度は維持しておかないといけないのですが、かといってクロスエイトを強制的に使わせることはできないので、その辺りはなかなか難しいです。クロスエイトの生産や供給を維持するのにどうするかということは言われていて、後進国への輸出なども考えたりしているのですが、なかなかすぐにはできないようです。

Q:

クロスエイトがなくなってしまうと、遺伝子組み換え製剤に何かあった時に困ってしまいます。

A :

そうですね。やはり輸入の製剤にはどうしても供給不安などの問題がつかまるといいます。某メーカーの第Ⅸ因子の長時間作用型製剤は、臨床試験まで行って成績もすごく良かったのですが、プラントが上手く立ち上がらなくて製造ができないから治験が止まってしまいました。ですので、輸入に頼るとやはりそういうところが心配になってきます。

Q :

血友病 B の患者は、その長時間作用型の製剤にみんな自然と変わっていくのでしょうか？

A :

おそらく変わっていくと思います。5倍長く効くというのは非常に魅力的です。月2回で出血をかなり抑えられるとなると、それを選ばない理由がないです。

Q :

前はノバクトを使っていて、その後、今はベネフィクスに変わりました。その変える時に、とりあえず打ってみてどんな感じか試したりしたのですが、ノバクトよりもベネフィクスの方が効き目が悪いように感じたと言っていました。

A :

体の中に入る凝固因子の形自体にそんなに差はないと思うのですが、活性値の上がり具合がやはりノバクトとベネフィクスではだいぶ異なります。同じ単位数を打っても、ノバクトの方がよく活性値が上がるし、ベネフィクスはなぜかあまり上がらない人が多いです。だからベネフィクスを使う人は、最初に打つ時にどれだけ活性値が上がるのか、そしてどれだけ長い時間効くのかということ一度調べて、それで投与量を調節しないと、ノバクトと同じ効き目にはできないところがあります。

Q :

そうですね。ノバクトの時よりもベネフィクスの方が1回で使う量は多いです。実際に打つ本人たちがいちばん分かるようで、「何か効き目が悪いような気がする」というようなことを言っていました。だからこういう長

時間作用型の製剤が出ると、当然みんな自然とそちらの方に行きますよね。

A :

おそらくそうなると思っています。

Q :

当然安全性のあるものとして考えていいのですか？

A :

そうですね。一応臨床試験の段階では、ほぼ有害な働きは出ていないようなので、安全性は今のノバクトやベネフィクスなどとそんなに変わりはないと思います。

Q :

値段もやはり今よりももっと高くなるのでしょうか？

A :

値段がどれぐらいになるのかは想像がつかないです。あまりにも薬の性質が変わるので、どういう薬価をどういう基準でつけるのかは、お上次第です。

Q :

発売はだいたい今年の秋頃でしょうか？

A :

今年の秋の一つ、先行して出てきます。

Q :

それが先ほどおっしゃったオルプロリクスですか？

A :

そうです。バイオジェンという会社が今までは血友病とは全く関係のない会社だったので(笑)、どういうプロモーションになるのかは分かりません。

参加者

血友病はAの患者さんの方が多いので、Aの方に先にこういう製剤が出

てくるのではないかと思っていました。だから驚いています。でもありがたいことだと思っています。

拍手

司会

本日は、どうもありがとうございました。