

血友病保因者の健診、 精神のおよび身体的ケアの必要性

独立行政法人 国立病院機構大阪医療センター 感染症内科 医長 西田 恭治

凝固因子製剤や治療の進歩により、血友病患者さんは、健常者に近いQOLを維持することができるようになってきました。その一方で、重症型血友病新生児の2~4%が出生時頭蓋内出血を起こし、後遺症が残ることも稀ではないとの報告もあります。その背景には、血友病保因者への正しい知識の啓発、医療機関における妊娠・出産に関する備えが十分でないことがあります。さらに、保因者のなかに凝固因子活性値が低く月経過多などで困っているものの、原因が保因者と結び付けられずに悩んでいる人が存在することは、医療従事者にもあまり知られていません。

今回は、血友病保因者に正しい知識を啓発することの必要性、そして、その健診と診断、妊娠・出産時の管理について解説します。

血友病保因者について

血友病保因者数は、 血友病患者の1.6~5倍と推定

血友病はX染色体連鎖劣性遺伝です。そのため血友病患者さんのほとんどすべてが男性(X^Y)であり、女性の患者さん(X^X)は非常に稀です*。対となるX染色体のうち片方がX⁺である女性(X^X)は「保因者(キャリア)」となり、もう片方の正常なX染色体で理論上50%の凝固因子活性を持つことができるので、血友病の症状は出ないと考えられてきました。

世界血友病連盟(WFH)によると、血友病保因者数は血友病患者数の1.6~5倍といわれています。日本の場合、血友病患者数(約6000人)から推計すると1万~3万人の血友病保因者が存在すると考えられます。

血友病患者さんの家族・家系には当然

のことながら保因者がいる確率が高く、血友病医療に携わる医療従事者が保因者の女性たちと接点を持つことは容易です。しかし、「患者さんの家族」としてのサポートはしていても、保因者自身の心と身体の問題については見過ごされがちでした。なぜなら、彼女たちの多くは出血傾向がないか、あっても軽微なことが多く、医療従事者から積極的に手を差し伸べないと、彼女たちから相談を持ちかけることは少ないからです。

* X⁺ : 血友病を起こす変異のあるX染色体

保因者の一部は 血液凝固因子活性値が低く、 軽症型血友病に相当

血友病保因者は「病気」ではないため、医療サポートの範疇には入らないと考えられ

ていました。しかし、血液凝固因子活性値が一般の女性より低いいため、出血傾向や異常出血を経験した人が少なくないことが分かっています。

一般に血液凝固因子活性値は個人差が大きく、健常人でも50~150%と幅があることが知られています。ほとんどの保因者は、日常生活には支障はありませんが、保因者の5人に1人は軽症型血友病と凝固因子活性がほぼ変わらない30%以下となり、皮下出血、鼻出血、月経過多などの出血傾向がみられます。また、事故に遭ったときや大きな手術を受けるとき、そして出産の際には血液凝固因子製剤の投与が必要になる場合があります。

血友病の保因者健診とサポート体制の重要性

血友病確定保因者と 推定保因者の定義

血友病保因者には、「確定保因者」と「推定保因者」があり、その定義は表1の

通りです¹⁾。

血友病の男児を出産した母親は保因者であると、多くの人が考えます。しかし、孤発例(突然変異)の可能性があるので、家系

に血友病患者がいない女性が1人の血友病男児を出産しただけでは血友病保因者とは断定できず、「推定保因者」となります。家系に複数の血友病患者がいるなど、

突然変異の可能性が否定されると「確定保因者」と判断されます。血友病の父を持つ娘は「確定保因者」ですが、保因者の母を持つ娘は「推定保因者」と見なされます。

血友病保因者診断(表2)

推定保因者が実際にX染色体に変異があるかどうかを調べるには、遺伝子検査が必要となります。血友病の遺伝子変異は多様性が高いため、先に家系内の血友病患者の遺伝子解析を行って変異の種類を明らかにしてから、保因者の遺伝子解析を行います。つまり、家系内に協力できる血友病患者がいないと遺伝子検査はできません。

また、遺伝子検査は、保険診療として認められていないため、各医療施設の研究の一環として行われています。その実施には倫理審査、十分なインフォームド・コンセント、遺伝カウンセラーの配置などが必要となるため、検査ができる医療機関は限られます。さらに、精度の高い検査ではありますが、偽陰性の可能性があるなど、絶対的なものではありません。

凝血学的検査も、保因者か否かを推定する方法として使われています。前述したように、保因者は一般成人に比べて血液凝固因子活性値が低い傾向があるので、この値から保因者の可能性が高いか低いかを判断します。血友病Aの場合は、凝固第八因子活性に加えてvon Willebrand因子(VWF)

抗原を同時に測定します。保因者では凝固第八因子活性/VWF抗原の比が0.5前後になるので推定の確度は上がります。簡便で、費用も安く、短期間で結果が出ますが、活性値は個人差が大きだけでなく、体調や月経周期によっても変動するので、性周期の異なる時期を選んで3回以上採血して推定するのが一般的となります。それでも検査の精度は、「保因者である可能性が高い」、あるいは「低い」という結果を出せる程度にとどまるため、断定してはならないとされています。

保因者健診の目的は、医療従事者と保因者が接点を持つこと

遺伝子検査や凝血学的検査を行うことで、必ずしも保因者診断を勧めているわけではありませんし、保因者診断が可能とも限りません。保因者健診の真の目的は、医療従事者と接することで、彼女らの知る父親・伯父・叔父・兄弟の血友病環境のイメージを刷新することにあります。そして、保因者であり得る女性が、血友病に対する誤った認識をもとに将来の人生設計を立てることを防ぐためです。

また、凝固因子活性値を検査して、その結果を医療機関と共有していただくことは、将来の外科手術・事故・分娩などに際して役立つ可能性があるなど、保因者診断とは別の目的として大切です。

とはいえ、実際にはそのような健診機会を持った推定・確定保因者は多くありません。なぜなら、保因者本人が医療機関を訪れる動機づけに乏しいからです。よって、医療従事者が積極的に患者さんの家系の推定・確定保因者の情報を聞きだし、受診を促す必要があります。つまり、保因者の啓発以前に医療従事者の啓発が必要ということになります。

血友病患者の母親の多くは、自分が保因者と知らされていない

国立病院機構大阪医療センターで血友病保因女性14名を対象にアンケート調査を行った結果、保因者の71%が、自分が保因者であることを知ったきっかけは、出産時もしくは子どもの診断後に受けた保因者検査だったと回答しました¹⁾。

また、産業医科大学病院と久留米大学病院を受診中の血友病患者の母親を対象にしたアンケート調査でも、確定保因者12人中6人は、母方家系内に血友病患者がいるにもかかわらず、血友病患者を出産するまで自身が保因者またはその疑いがあることを告知されていませんでした²⁾。

このように多くの保因者は、その事実を青年期に達するまで知らず、出産時や息子の診断を通して認識する傾向がみられました。その原因として、家族は保因者が受けるかもしれない遺伝病に対する社会的偏見を懸念し、

表1 確定保因者と推定保因者の定義

確定保因者	①血友病の父親を持つ女性 ②2人以上の血友病患者(一卵性双生児ではない)を出産した女性 ③1人の血友病患者を出産し、かつ母方家系に確実な血友病患者のいる女性
推定保因者	①母方家系に血友病患者がいるが、血友病患者の出産歴のない女性 ②1人の血友病患者を出産したが、家系内には他に血友病患者がいない女性 ③兄弟に血友病患者がいる女性

血友病はX連鎖性劣性遺伝の形式をとる遺伝性疾患である。血友病保因者は、血友病の家族歴から保因者であることが明らかである確定保因者と推定保因者に分類される。

表2 保因者診断のための検査の特徴

	遺伝子検査	凝血学的検査
協力者の必要性	家系内の血友病患者	不要だが、家系内の血友病患者の重症度がわかるとよい
結果の信頼性	高いが、確実ではない	比較的低い
判定期間(回数)	長い	短い、3回以上測定
費用	高価(施設によって異なる場合がある)	安価
検査可能施設	大学など研究施設のみ	医院・診療所

血友病に向き合ってこなかった、また医療従事者は保因者のケアの必要性を理解してこなかったからかもしれません。

正しい情報提供で、最新血友病治療の知識を更新する

一般に、保因者たちが血友病に関して持っている知識やイメージは、父親や伯父・叔父、あるいは祖父が患者だった時代から更新されていないことが少なくありません。つまり、多くの女性たちの血友病像は重度の関節障害やHIVなどの感染症と密接に結び付いています。

現在の血友病は、定期補充療法を含めた治療法の進歩で健康人と変わらぬ程度まで寿命が延び、QOLも向上し、スポーツの制限も少なくなり、関節障害が起きることも少なくなったと説明すると、保因者の方は非常

に驚かれます。保因者の方の知識を更新することで、それまでとは異なった価値判断で人生の舵を切りなおされることも少なくありません。

また時には、求めに応じて保因者の恋人・婚約者などと同席の上で、現在の血友病事情を話すこともあります。

遺伝カウンセリングの必要性は大きいのですが、実際は主治医や看護師が担っていることが多いのが現状です。その際は1対1で話すことが肝心です。家族が同席していると、保因者が彼らに遠慮して、話す内容が限定されてしまうことがあるからです。

国内外の啓発資料を活用し、専門や職種を越えた連携が必要

保因者の健康や生活に関する調査、治療やケアの必要性が言われるようになったのは、欧米も同様に最近になってからです。

WFH（世界血友病連盟）は「Carriers and Women with Hemophilia (<http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1471.pdf>) というガイドブックを出して、保因者の啓発に努めています。

カナダ血友病協会は、とても平易で親しみやすいビデオ素材を制作しており、つい先日、ヘモフィリア友の会全国ネットワークで日本語版を作って公開しました(図1) (<http://hemophilia-japan.org/contents/library/2-2-1.html>)。

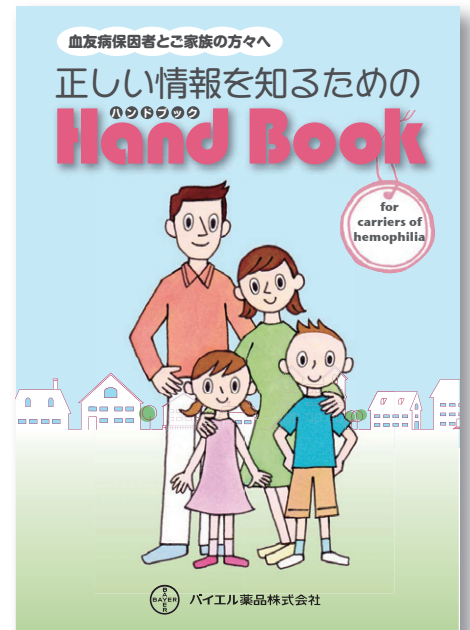
また、日本の患者団体や製薬会社によるパンフレットなどの資料も登場しています(図2)。

これらによって、血友病に関与する方たちが、多くの知識を学べることを期待します。

図1 『私と私の遺伝子』(カナダ血友病協会制作、日本語版)



図2 血友病保因者と家族向け小冊子



血友病保因者の妊娠と出産

保因者に血友病患者の母となる心構えと準備を啓発する

保因者の子どもは、男児の場合は1/2の確率で血友病患者になります。胎児が血友病か否かの出生前診断は技術的には可能ですが、可否の議論はもとより遺伝カウンセ

リングの体制も整っていない現在の日本では実施されていません。

胎児の性別については、超音波検査で判断することが一般化されていますので、男児と判明した場合は血友病である可能性を踏まえて出産に臨むべきだと思います。

出産時のリスクを母子ともに低減するために

現在でも、血友病新生児の約2~4%が頭蓋内出血を伴い、母親である保因者も分娩後出血の合併を経験し、時に重篤となることがあると報告されています^{3,4,5)}。

まず、保因者の妊娠・出産に際しては、母子のリスクを低減するために、凝固検査が可能であり、凝固因子製剤が使用可能な医療機関での管理が望まれます。しかし、地理的問題や社会的問題のために、そのような医療機関を誰かが利用できるとは限りません。その際には、産科医と血友病専門医、新生児小児科医との連携が極めて大切です。

英国血友病センター医師会 (UKHCDO: United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation) のガイドラインには、血友病保因者の分娩に際しては、産科医、血友病専門医を含めた集学的医療チームが管理するように勧告し、経膈分娩を最初のアプローチとし、吸引分娩や鉗子分娩は避け、もっとも侵襲性の少ない手法を適用するとともに、分娩が進行しない場合には早期

の段階で帝王切開を考慮すべきであると記載されています (図3)。

一方、米国疾病予防センターの血友病罹患新生児485人のデータでは、頭蓋内出血発症率が経膈分娩では4%、帝王切開では0.6%であったとの報告があり^{6,7,8)}、米国では血友病保因者は最初から帝王切開が行われるのが一般的となっており、今後これらについてはデータの蓄積が望まれます。

出生後の新生児に対しては、すぐに臍帯血または新生児の静脈血を採取して凝固因子活性値を測定し、出血症状がある場合は直ちに凝固因子製剤を投与できるよう準備しておくことも必要です。

また、妊産婦も出血傾向のある保因者として、分娩外傷や出血量に注意が必要です。

一般に凝固因子活性値は出産に向けて高くなっていくので、普段は活性値が低い保因者も無事に分娩を終えることがほとんどです。ただし、出産後7~10日で妊娠前の値まで戻るので、退院後に思わぬ出血で命が危険に晒されることがあります。カナダでは保因者の出産後、数週間にわたって病院から定期的に連絡をして出血の有無を確かめるなど、アフターケアを行っていると聞きます。

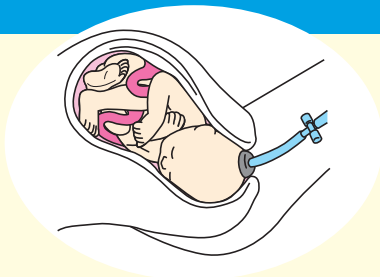
このように、出産時はもちろん、日常的な血友病保因者へのサポート体制についても、国内外の学会でようやく話題にのぼるようになってきました。保因者が医療従事者となつたりを持ち、新しい情報を入手できるように、われわれ医療従事者から行動を起こすことを提案します。

図3 避けたい分娩

吸引分娩・鉗子分娩は分娩の途中で危険を回避するための緊急の手段です。赤ちゃんの命を救うため、一刻も早く出してあげなければいけないときに行われます。

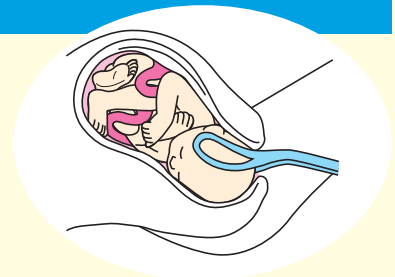
吸引分娩

吸引分娩は金属製(ハードカップ)またはシリコン製(ソフトカップ)の丸い大きなカップを赤ちゃんの頭に当て、カップ内の空気を抜き、吸引力によって赤ちゃんを引き出します。



鉗子分娩

鉗子分娩で使う鉗子は2枚のへらを組み合わせた、はさみのようなものです。これで赤ちゃんの頭を両側からはさんで引き出します。



おわりに

保因者健診は、保因者であるか否かを判定するのが主たる目的ではないと考えます。保因者健診を通じて保因者自身が血友病に関する最新情報を取得し、将来のライフイベントに対する適切な判断の糧となればと考えています。

保因者に対する取り組みは始まったばかりです。普段から血友病患者さんやご家族の近くでその悩みをよく耳にし、その必要性を感じておられた医師や看護師やパラメディカルの方、保因者のサポートに欠かせない産婦人科医の皆さんなど、より多くの医療従事者に課題の存在を知っていただき、日常の医療のなかで実践してくださることを願っています。血友病保因者への配慮が、彼女たちを身体的にも精神的にも救う可能性があるのです。

【引用文献】

- 1) 下司有加ほか 第8回血友病看護研究会 2011年11月
- 2) 松尾陽子ほか Jpn. J Obstet Gynecol Neonatal Hematol. 20(2), 37-41, 2011.
- 3) Chalmers, E. et al., Br J Haematol. 154, 208-215, 2011.
- 4) James AH. et al., Haemophilia. 16, 420-424, 2010.
- 5) Eveline P. et al., WFH, December 2008. No.46
- 6) 西田恭治 産科と婦人科. 80(1), 40-46, 2013.
- 7) James AH. et al., Haemophilia. 16, 420-424, 2010.
- 8) Chi C. et al., Haemophilia. 14, 56-64, 2008.



資料請求先
バイエル薬品株式会社
 大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001
<http://www.bayer.co.jp/byl>