

連 載

出生時体質と生活環境(1) 移り行く病の姿：血友病

青木 國雄

— どうして「出生時体質」という主題を選ばれたのですか。

A：以前なら「遺伝と環境」とするところでした。最近の研究成果から考えると、遺伝という用語は極めて漠然としており、限られた事項を論ずるには不相当と思ったからです。ここでは遺伝的な体質〈病気に対する感受性—罹り易さ〉を持った乳児が、生活環境で罹病状況が経時的に変化し、また対策も改善される実態をみたかったのです。

ご存知のように、同じ両親からの受精卵でも、全く同じ体質の乳児が出生するとは限らず、一人一人特異的な体質を示します。それは、母体内で受精卵が分裂、発育する間に、外的、内的刺激の作用を受けて、独自の発育をするからです。母体の妊娠時の体調、栄養、代謝、免疫状態は全く同じではありません。日常生活、食事、運動、休養、ストレスなどの影響を受けて変化しています。行動や精神心理的状态は毎日ことなり、その胎児への刺激も違います。つまり母体も時間的・空間的に変化をつづけるので、胎児への影響が変わるのです。兄弟・姉妹は母親の妊娠年齢だけでなく、異なる胎内環境で発育すると考えねばなりません。分娩時に胎児が産道から抜け出る経験は母子とも大変な作業（英語では *labour* という）ですが、これは第1子、第2子、第3子など分娩ごとに異なり、より高齢の出産では異なるリスクもあり、胎児に影響します。兄弟は他人の始まりという諺があるほどです。もっともこの実態もあまり医学研究には報告されていません。そして出生後の環境の変化はもっと大きな影響があるからです。

— 出生時の体質は数量的に計測でき、分類できますか。

A：一部の情報しかえられません。現在は出生順位とか、嗜好、体格、性格、行動傾向、罹病状況などから区分はできます。目的に沿った良い指標を選ぶ必要があります。近い将来にはさらに客観的な情報や指標ができるものと期待しています。母体では、妊娠中や出生前後の健康・疾病状態や生活様式の情報、家庭環境などの情報は生後でも関係があります。

—仮設的な段階も多いですね。それで具体的にはどうアプローチされますか。

A：出生時に明確な病を持つとか、遺伝子レベルに変化があるようなグループの実態をしらべ、こうした負荷を持った子供が環境でどう変化するか、正常な群とどう違うかなどを比較し実態を観察し、予防の道を探るわけです。

—どれくらい追跡されるのですか。

A：出来れば生涯ですが、研究には時間的制限があるので、いろいろな年齢での特性をつなぎあわせ、全生涯を推計するのです。

—一般に出生直後の死亡率が高いのは、弱い体質のものが多いといわれますが。

A：昔から弱質な乳幼児は出生後1ヶ月以内に高率に死亡しました。原因はいろいろです。1ヶ月無事であればお祝いしたわけです。統計的に見ても、2ヶ月から1年にかけて死亡率は急速に減少し、3歳くらいで最低に近くなります。5歳になると、もう毎日通学できる体力ができます。これは世界的に共通しています。5歳以上の出生者集団コホートを追跡すると、どの出生コホートもその後50年間くらいは加齢とともに死亡する割合は同じです。それで5歳までの死亡率が高いと、50歳までの累積死亡率は高いので、乳幼児死亡率を低下させることは平均寿命の延長に大きく影響します。もっとも、身体的な弱質群は加齢とともに累積死亡率が高くなり、正常群との間に差ができます。この環境条件の差も見たいのです。

—日本では七・五・三といって、お祝いしますが、5歳位が目安ですね。急性伝染病死亡が激減したので、もっと低年齢でも良いかもしれませんね。さて、なぜはじめに血友病を主題にされたのですか。

A：血友病は遺伝病として知られ、極めて特異的な病像を持っていること、その疫学像が最近大きく変わったのではないかと思ったからです。筆者の学生時代、1950年代では幼少時に殆ど死亡するといわれました。しかし治療法が進歩し、生活条件も改善して、日本でも成人の患者が多いことです。死の恐怖も薄らいだようです。もっとも先進諸国では以前から多くの成人患者が報告されており、特に経済的に富裕な層に見られました。つまり遺伝病でも環境条件の影響が小さくないと思ったのです。筆者は血友病の専門家でも遺伝学研究者でもないのですが、こうした問題に取り組むのは不適かと思いましたが、1976年に血友病の全国調査に協力し、全国の患者の疫学像を見て、これは大きな変化があったと感じ、さらに実態を知りたいと思ったのです。時代で変

化があることは予防の可能性も高いからです。その後分子生物学的な研究の飛躍的な進歩や厚生省の血友病研究班での業績が積み重ねられ、全国的な患者会組織の結成も画期的と評価していました。

—学生時代、血友病はどんな病気と習ったのですか。

A：1950年代初期の大学医学部での血友病は講義は短いものでした。関心を持つにも患者はまれなようで、お目にかかれませんでした。しかし伴性劣性遺伝という病名にはすこし恐怖感がありました。つまり治療とか予防には関係がないような雰囲気でした。

—さて、血友病という病気は何時ごろから記載があるのですか。

A：調べてみると、出血が続くというのが主症状ですので、それらしい病は古くから記載がありました。2世紀といえわが国では神代の時代ですが、その時代にすでに出血しやすい子どもの記録があります。数百年後、バビロンのハンムラビ法典には、「以前に3人の息子が割礼した後に出血死した場合、その母親の次の子どもは割礼を免除する」という記載があるのです。多くの犠牲者があったので法律で予防したのでしょう。日本の奈良時代です。その後もアラビアの医書には子どもの出血死の記載が多く残されています。

近代医学書では、1791年に米国の医師が、自分の妻の息子は血友病であるが、自分が他の女性に産ませた息子は正常であるという記録や、1803年にはベンジャミン・ラッシュの弟子であるジョージ・コンラド・オットーは、ニューハンプシア州のプリムスにすむスミス夫人は出血性素因があり、それを子孫に伝えていること、犠牲者は男子だけであるが、すべての男子が罹病するわけではないと書かれてあります。罹病者は **bleeders** [出血をするもの] という病名もあります。1813年に米国のジョン・ヘイは血友病患者の娘は自分の息子に血友病を伝えることができると報告しています。しかし、稀であったためか、長く医学界で関心は高まらなかったようでした。田中一郎によればわが国では明治22年弘田が始めて血友病の疑いの男児を報告、明治35年に山下が初の血友病家系を報告したとある。伝染病や栄養障害などで乳幼児期に高率に死亡していたので、発見が難しかったと思われます。

—遺伝学の研究状況はどうだったのですか。

A：19世紀半ばから植物学で盛んになり次いで動物でも研究が進んでいました。有名なグレゴール・ヨハン・メンデルがえんどう豆の人工交配で遺伝の法則

を発見したのは1865年でした。しかし、この発見は学会でも世間で認められず、その重要性が再発見されたのは1900年でした。再発見後に、特に遺伝の研究が大きく進展したのです。

—まれな血友病がなぜ世間で有名になったのですか。

A：特異的な病気ですから関係者には関心があったと思います。乳幼児死亡が高率であり、発育期も事故死が多かったのです。医師も気がつきにくかったと思います。出血や凝固の研究が精力的にはじまり、漸次患者の報告も増え、注目されるようになりました。世間が関心を持ったのは、特に英国のビクトリア女王が血友病の保因者で、その子どもが欧州の王家と婚姻関係を結び、子孫に多くの血友病患者がでて、歴史的に大きな事件につながったこともきっかけの一つだったと思います。

—英国が非常な発展をした時代のビクトリア女王ですね。

A：その偉大な女王が血友病保因者であり、9人の子ども〈男子4人、女子5人〉を出産されました。長男のエドワードは健康で王位につきました。幸い彼は血友病とは関係がなく、英国王家のその後も子孫はすべて健康でした。女王の次男、3男も血友病でなかったが、4男（第8子）レオポルドはオールバニー公爵となりましたが、血友病を発症、いろいろなエピソードの後、31歳で事故により出血死されました。その娘のアリスの長男はビュルテンベルク王国の王子でしたが、21歳の時、交通事故で出血死しました。その姉と弟は発病していません。ビクトリア女王の長女であるビクトリアは8人の母親でしたが保因者は見つかっていません。美貌の次女のアリスは、ドイツのヘッセン家、ルードヴィヒ四世に望まれて結婚、男子3人、女子5人を出産しました。その次男が血友病であり、3歳の時転落事故で出血死しました。女王の3女、イレーネはいとこのプロイセン王国、ハインリッヒ王子と結婚、その長男と3男は幼少時出血死しました。女王の4女、アリスはロシア皇帝ニコライⅡ世と結婚しました。この恋愛結婚には、頑丈だった父のアレクサンドル三世は、遺伝歴の疑いがあるビクトリア女王家との結婚には強く反対していたようでした。しかし、父王が列車事故で急逝されるや、王子は周囲の大反対を押し切り、太陽のように美しいアリスと結婚しました。4人の女兒が生まれすべて健康でしたが、5人目のアレクセイ王子は幼少時から血友病の症状が出始めました。母親の皇后は私の責任かと、出血を繰り返す王子に頭を痛め、失望感からうつ気味に陥りました。この時妖僧ラスプーチンが

あらわれ、王子の繰り返す出血を止めたので、宮廷内で強い信頼と大きな権勢を持つようになり、またラスプーチンはいかがわしいオカルト的な行動をするので、宮廷内は混乱に陥り、それがロシア革命にもつながったといわれます。アレクセイの父、皇帝は王子時代の明治24年(1891)に来日、滋賀県の大津市で、津田三蔵巡査に切り付けられ負傷を負われ、大問題になったのは周知です。王子アレクセイは1918年ロシア革命で暗殺されました。13歳でした。痛ましい事件でした。

ビクトリア女王の5女のベアトリスはスペインのボルボン家バッテンベルグ公と結婚、生まれた2人の息子は血友病で死亡。その美しい一人娘、エヴァはスペインのアルフォンゾ十三世と結婚、5男、2女を生み、うち男児2人は出血死した。幸いなことに、その他の子どもに発症者はなく、4男の長子は現スペインのカルロス1世で健康である。夫のアルフォンゾ十三世はエヴァを深く愛し、血友病保因者と知っていながら、これも周囲の反対を押し切って結婚したのである。こうした王家にまつわるエピソードが血友病を世界的に有名にしたようです。

—大変な事件でしたね。王家の血友病は現在も続いているのですか。

A：現存の系図で見る限り、どの王家も4代で消失してしまっているのです。

女王の子どもと関連する子孫は98名あり、男子は50名で10名が患者で、20%の発症率です。ただ診断技術が未発達で古典的血友病となっています。王家の患者は子どもの世代は1名、孫の世代は3名、ひ孫の時代は6名でした。4代目は男5名、女16名が系図にあるが、一人の患者も記載がありません。現英国王室関係は孫と曾孫、36名のうち1名も出てないのです。消えています。女性48名の保因状態は記載されていません。

遺伝的研究が世界中でおこなわれるようになったのは今世紀に入ってからですので、詳細は分かっておりません。女王の遺伝子がどこから伝わったかも分かっておりません。

—遺伝疾患であり、もっと患者の家族内集積が報告されてもよいとも思いましたが。

A：人間は出生児数が多くないこと、また3代以上にわたる家系調査は難しく真の頻度は把握しにくいのです。診断法も未熟な時代でありました。王家の情報詳細に伝えられたのは、生活が裕福であり、患者も長く生存した人が多く、いろいろなエピソードが噂として世間の関心を呼んだと思います。

—血友病という病名は何時ごろから記載がありますか。

A：血友病という病名は、1828年、フリードリッヒ・ホフが論文に始めて記載したと書かれてあります。彼の師、J.L.シェーンラインはこの病をヘモフィリーと呼んでいたのです、それを弟子が記述したとあります。ヘモフィリーとは、ヘモ：血液、フィリー：to love から由来しており、ヘモラフィリー（出血しやすい）とも書かれています。やがてフェモフィリーに統一されたとあります。1570年に描かれた絵画にも出血している夫人像に「ヘモフィリーの治療」と題されており、古くから知られた病名のようなのです。

—血友病は伴性劣性遺伝といいますが、具体的に説明してください。

A：原因遺伝子が性染色体の上に乗っている場合、伴性遺伝といえます。人間には遺伝子を持つ46対の染色体があります。受精時、父母の染色体はそれぞれ減数分裂をして半数となり、精子の23の染色体が、卵子にはいり、この23対の染色体が融合・合体して受精卵になり、それが分裂、発育します。性をきめる染色体はXとY染色体で、男はXY染色体、女はXX染色体を持ちます。受精卵は父母からそれぞれ1個の性染色体を受け継ぎますので、性染色体の組み合わせは、XX、XY、XY、XXになります。Yを持てば男になります。もし母親が血友病の保因子xを持っていれば、子はXx、XY、xY、XYのいずれかになり、男子でXYは正常、xY（患者）は血友病になります。XXの女子は正常、xを受け継いだXxは保因者となります。xxも受け継ぐ可能性はありますが、女子の患者は殆どなく、致死因子と言われていました。なお、この減数分裂は、個体の遺伝特性が多様に変化するるので、生物がその時代ごとに適応する能力を持つチャンスでもあります。ある意味では進化に大きな寄与をしたわけです。

—遺伝的な研究がさかんになったのは何時ごろですか。

A：簡略に説明します。科学が進歩した19世紀から特に盛んになりました。この時代は産業革命が成功し、所得が増え、欧州で人口が増え始め、生活水準も上がって、食糧確保や生産が大きな問題となりました。基本的な対策の一つとして植物の品種を改良し増産を考えはじめ、品種を交雑させ多産の種を見つける研究につながったとあります。当時の一般科学、医学研究など平行して発展しました。研究者は貴族階級が中心で、研究費をつぎ込み、発見、開発の競争をしました。研究は貴族のステイタス・シンボルでもありました。オーストラリアの牧師であったメンデルも植物の交雑研究に関心を示しまし

たが、植物の種の改良ではなく、種の持つ形質が交雑によりどのように変化するかを研究したのです。新しい方向です。彼は、1. 自家受精を何代重ねても目印となる形質が変わらないこと、2. 自家受精が保証されているもの、3. 雑種とその子孫の結実性があまり低下しないものという3条件を満足する種として「エンドウ」を選び、エンドウの形質としては豆の形—丸いか、しわがあるか、子葉の色や未熟な莢の色—黄色か緑色、その他の形質は茎の高さ、花のつく位置などです。これらを目印にして研究したのです。形質は1対の対立した遺伝子で決まり、交雑すると初代の雑種 F1 では、たとえば、丸い豆、黄色い子葉だけがあらわれる。これらは優先して現れるので優性とし、出なかった形質を劣性といいます。F1 同志の受精の結果〔第2代〕は、丸い豆が3、しわ豆は1の割合で出現したので、優性3、劣性1の割合と記録しました。F2 の交雑（第3代）では、優性同志の交配では優性だけが、また劣性同志では劣性だけが出現、その他の交雑では優性と劣性の比は3対1でした。この優性・劣性の出現割合は繰り返しの実験で変わらなかった。この出現状況は後にメンデルの法則と呼ばれることになります。

すばらしい実験結果でしたが、遺伝研究は未熟な時代であり、この意義を当時の人々は理解できなかったようで、メンデルは学界でもほとんど評価されず死亡しました。しかし1900年になって重大な発見として取り上げられました。

—それはどういうきっかけでしたか。

A:以前から動物でも交雑実験はありましたが、19世紀後半になり盛んになり、特になにか普遍的な遺伝的法則がないかと探求していたのです。やがて、植物でメンデルがすでにそうした法則を発見していたことが再発見され、この基則正しい法則は、物理学のニュートン以来の大発見に匹敵すると大きな評価を受けました。同時に、動物でも更なる発見をめざして遺伝的研究は飛躍的に拡大・発展、生物での遺伝的な法則を見つけ、生命の秘密や病気の原因や治療に寄与しようとしたのです。動物では、すでに体の組織の細胞は、細胞から由来するというドグマが定着しており、また細胞は細胞内の核が合体し融合し分裂・増殖することが明らかになっていました。新しい発見として、細胞核には、ひも状の染色質の小体があり、それが分裂、増殖し、新しい核をもった細胞ができるとか、生殖細胞では前述したように、受精時、減数分裂した精子の核が減数分裂した卵子へ入り核が融合、分裂する。そのとき両親の遺伝物質は均等に2分され伝えられることが分かりました。その他遺伝

子の特性や、突然変異、血液型、血族婚、双生児、環境の影響など多くの新知見が次々にもたらされました。特に1900年から10年間くらいに急激に発展しました。日本にも明治時代遺伝学が輸入され、1900年以降研究が増加し、1930年代から動植物学で重要な発見がつづき世界の注目を浴びていました。しかし、1930年代後半は多くの先進国が戦争に入り、研究は停滞し、軌道に乗って、正確な情報が確定し始めたのは第二次大戦後、特に1950年代でした。染色体の数も筆者の学生時代は48本と教えられましたが、46本と分かったのは1956年で、私共は1960年に聞きました。風の便りで46本に変わったと聞いて、こんな重要なことが今頃までわからなかったのかと驚いた事を思い出します。染色技術も未熟であり、顕微鏡にも問題がありました。

—ついでこの間のことですね。驚くほど短期間に研究は進展しましたね。

A：その通りです。一方戦後は、医師も専門医の方向をとったので、専門的な人々以外、医師でも遺伝学の研究成果はあまりわからなくなりました。進歩が早く、また医師は多忙で専門以外の情報を勉強できない環境にありました。血友病の研究は特に、1950年以降、急激に進歩しました。

—血友病の遺伝因子は何時ごろ分かりましたか。

A：血友病Aの原因が血漿中の物質（現在の第Ⅷ因子）の欠乏にあることは、1936年にパットック A. J. Jr. が発見しました。それ以降いろいろな特性や血液凝固因子が研究されています。しかし、わが国は戦時中の情報収集がまずく、取り残されていたようです。

—血友病という和訳病名は何時でできましたか。

A：調べましたがはっきりしませんでした。原語は血液を love、つまり愛する、好むという意味なので、血友病という和訳は多少違和感があります。bleeders 「出血する人」と書かれた時代もあることはすでに述べました。

—出血の研究が盛んになったのは何時ごろからですか。

A：これは古いのです。中世以降の欧州では戦争につぐ戦争があり、出血死する兵士が多く、軍隊で研究されました。はじめは結紮止血をしたり、出血場所を切断したり、また出血場所を焼却して感染を防いでいました。やがて止血、凝固の現象を観察し、その臨床的、生理・化学的研究が18世紀に始められています。しかし本格的な研究は19世紀に入ってからで、凝固は何か体液

の特殊成分が加わるとうまく進行することや、体質によって凝固しにくい人があるなどという報告が1819年に出ています。もっとも進歩は徐々に、血液成分の分析とその機序の発見は大部分20世紀に入ってからのことです。専門的になりますが、1905年、有名なザーリ博士が患者の血液は組織のトロンボプラスチンが関係し、これにより患者の凝固が加速すること、つまり、血中に凝固と関連する物質があることを突き止め、以降、止血・凝固の生化学研究が進展、第2次大戦中から戦後にかけて大発展しました。なお、血友病にA、Bの2型があることがわかったのは1952年で、血友病Bは発見患者の名前からクリスマス病とも呼ばれています。出血の研究も発展し、凝固の因子が多く同定され、出血・凝固機序の相違で、いろいろな病名が付けられました。殆どが1960年以降です。

一止血はどういう機序によるのですか。

A：出血があると血小板や膠原線維が出てきて血栓を作り、出血部位を塞ぎます。そこでフィブリンが形成され、血管修復が始まり、やがて線溶現象でフィブリンが溶解すると止血が完了します。血友病では凝固因子以外は異常がないので、軽度の出血には対応できるのです。しかし高度の出血、外傷や手術には対応できません。血友病では凝固因子の強い働きがないのでトロンビンが十分機能せず、フィブリン塊となってもその強度が弱く、完全に止血できないのです。また一度止血しても再発がおきやすい。つまり血友病患者は、いざというとき止血が困難で生命を失うのです。すでに述べたように、血液凝固には多くの物質〔因子〕があり、巧みな防御機構を作っていますが、血友病は一つの因子の欠乏が大きく、特異的な疾病単位と分類されたのです。止血・凝固因子は多くあり、XIII因子までローマ数字で順番がつけられましたが、凝固機序の解明するにつれて、順番どおりに作用するのではなく、その他の因子もわかりました。現在でも血友病Aの第VIII因子、Bは第IX因子番号がついています。重要な凝固因子にはフィブリノーゲン、プロトロンビン、カルシウム、グロブリンなどです。血液凝固の始まりは、血漿内に微量にある活性型第VII因子が局所の組織因子やカルシウムイオンと結合、第X因子（Stuart-Prower 因子）や第IX因子を活性化する。活性化された第X因子は第V因子とカルシウムイオンはプロトロンビンをトロンビンに活性化する。このトロンビンにより第VII因子、第VIII因子や第V因子がさらに活性化されて、凝固反応が展開されるという複雑な仕組みになっています。現在は2系統の反応系に整理されており、微量の第VII因子と組織因子の結合によりはじまる

外因性第Ⅹ因子活性複合体と、内因性第Ⅹ因子活性複合体（第Ⅷ因子もふくまれる）、プロトロンビン活性複合体にわけられ、複合体は多くの凝固因子が関連している。患者数から見ると大部分は血友病Aで、次いで血友病Bです。あとから見つかったフォン・ウイレブランド因子による病も少なくありません。これは常染色体性優性遺伝形式をとり、男女ともに罹患する別の類似疾患です。

—いろいろな複雑な過程で止血がおこなわれるわけですね。他の因子の障害による病気も多くても良いようですが。

A：相互に関連していますが患者を分類すると、決定的な因子が欠乏する血友病Aが最も多く、Bとフォン・ウイレブランド病（以下ウイレブランド病と略）はそれにつき、その他は少数になっています。

—1976年の調査時には、どんな情報に注目しましたか。

A：多くの疫学情報は新鮮で、興味がありました。殆ど知らないことばかりでしたので。

日本では大型の血友病研究班はなく、この研究班での仕事が時代の先端を切っていました。血液病の専門家でも新しい事実が多かったと思います。それまでは、個々の研究者の10例とか、数百例という症例分析が報告されていただけでした。今回は3,000例以上の患者集団の分析結果ですので、桁違いだったのです。そして大規模の臨床疫学的研究の成果が無視できないくらい大きいことも理解されたのも収穫でした。結果が先進国の成績と類似していたことも信頼度を高めたようです。

—新しい研究方向がはじまったのですね。

A：ある意味では日本ではそうした時期だったと思います。

—調査法はどこが新しかったのですか。

A：1970年代に入りわが国では、頻度は少ないが、原因不明の慢性病で、特異的な治療法がなく、患者も家族も困っている、いわゆる難病について、政府は特別に大きな研究助成を始めました。患者数が少なく全国的に散在しているので、臨床研究も遅遅としていましたので、まず疫学的に全国調査をして、全国の患者をできるだけ多く把握し、それを対象に研究や治療法を進展させようとしたわけです。これには大きな予算が必要ですが、ようやくわが国も

経済的に豊かになり、大型の研究予算が計上されるようになったのです。頻度の低い病ですので、疫学研究班が特別に組織され、全国的な患者を把握し、それをベースに研究が展開されたのでした。血友病は1963年から文部省の研究班がありましたが、1971年から厚生省の血友病研究班ができ、そこで全国的調査が始まりました。しかし疫学調査法の開発を知って、吉田邦男班長は1976年に臨床医だけではなく、疫学者にも協力を要請し、より広範な全国調査を企画されたのです。そして筆者らの疫学調査研究班が開発した全国有病者調査法を利用していたのです。

1976年の全国調査は、2回にわけて実施しました。第1次調査は患者が受診する可能性の高い大学病院関係診療科と200床以上の病院1,298、199床以下の小児慢性疾患指定病院、歯科大学、およびその他関係医療機関201診療科という非常に多くの診療科を直接対象に選び、研究班で作成した最新の診断基準をつけて、各施設で過去5年間に診療した血友病とその類縁疾患（死亡者を含む）すべてに就いて患者数のみの回答を要請したのです。次に、第2次調査として、患者ありと報告された診療機関には、診療患者に就いての疫学的事項、病名、簡略な主要検査所見、病態、治療、予後、遺伝歴、学会発表の有無など詳しい内容の記入を要請したのです。これは診療機関にはかなりの負担でしたが、わが国の医師はよく協力をされました。患者の頻度から見て、第1次調査の回収率73.6%は、非常に良好な成績であり、2次調査でも、4,846名という多数の患者の調査報告を受け取ることができました。複数の医療機関受診者も多いので、事務局で重複例をチェック、除外し集計すると、実生存患者は3,024、死亡患者は140例という、過去最大数の患者が把握されたのです。報酬なしの調査ですので、わが国の医療機関は目的を認識され、協力的であったわけで、誇りに思っております。もともと、成功裏に終了したのは関係者だけではなく、非常に多くの施設や医療関係者の協力がえられる組織が出来上がっていたのです。

—より客観的に実施された調査でしたね。どんなことが分かりましたか。

A：簡略に説明します。まず患者報告は全国のすべての都道府県から報告がありました。病型別に分析できたのも初めてで、これは例数が多かったのが意義があったのです。血友病はすでに亜型としてA、B、AB型などが分類されておりました。

患者数は、全体で生存中患者2,745例、死亡者128例、計2,873例。また先天性凝固障害症（無フィブリノーゲン症、第Ⅱ因子、Ⅴ因子、Ⅶ因子、Ⅺ

因子、XII 因子、XIII 因子などの各欠乏症)は生存者 136 例、死亡者 9 例、計 145 例、ウイレブランド病は生存 283 例、死亡 3 例、計 286 例、総計 3,024 例でした。これは集計時、重複受診例を除いてあります。血友病 A だけでも生存 2,236 例で、血友病 B は 451 例、ウイレブランド病は 283 例で、あとは少数でした。1950 年代の報告と比較すると夢のように大きな数字でした。

—予想どおり多くの症例が集まり、いくつかの病型にも分類されていますね。

A：この調査では、すでに吉田研究班で作られた血友病の診断基準が添付され、病型別の鑑別診断もできていました。新しい治療法は健康保険の適用を受けていたので、受療患者は増加し、全国の医師の知識、技術水準も向上していた背景があります。病型別分布を見て、血友病 A、B のほかに、AB 型とか、女子の血友病が少数登録されており驚きました。ウイレブランド病という新しい血液病も多数報告されました。調査精度ですが、全国アンケート調査ですので、完全とは行きません。都道府県別の頻度を見るとかなり差があったからです。実際の頻度差もありましようが、調査地域の協力度、地域の医師の関心度などが原因と思っています。しかし、全体として集計すれば特性はかなり正確に把握できるものです。なお、この調査では、専門医の多い 8 つのモデル県で別集計をしており、診断精度や記載内容のばらつきを最小にしたデータとして分析しています。

ここでは長くなりますので代表となる血友病 A を中心に特性を説明したいと思います。

—調査患者の年齢別はどうでしたか。

A：血友病 A 患者では、医師に初めてかかる年齢は 0 歳では少なく、1 歳から増加し、20 歳までに約 60%が受診します。乳児は低率です。動きまわるようになると外傷などで出血するので増加し、青年期には活動範囲が広がりリスクが急増し受診します。しかし高年まで症状に乏しい軽症者も約 10%もあったのです。軽症者が存在していたことは当時の筆者には驚きでした。

死亡者は予想より少なかったのです。未報告による脱落の影響ははっきりしませんが、以後の調査でも血友病患者の死亡率は高くありません。現在の治療で多くが死亡から救われます。患者の年齢別分布では 29 歳までは相対的に患者数が多く、40 歳以上で急激に減少し、中高年からは死亡の増加を示しています。一般人よりは平均余命は短いのです。

過去の調査を展望した吉田の報告では、1939 年までの死亡者の平均死亡年

年齢は9.5歳、1940～1965は13.3歳、1966～76は18.3歳で低いながらも高年齢化していました。年々高年齢化する傾向は、治療法の普及以外に、生活条件の改善と関係すると思っています。調査時の治療は、第Ⅷ因子補充療法が約75%に、また輸血は7.4%に実施されていました。

—典型的な患者のほか、軽症患者があったのですね。

A：重・軽症は、臨床症状、徴候から分類もできますが、客観的には、血友病Aの原因である血中の第Ⅷ因子量からできます。この調査で、すでに第Ⅷ因子量が多く例で測定してあったのは驚きでした。第Ⅷ因子量を初診年齢別にみると、1%未満という低値の患者〔重症〕は19歳までの初診者で43から53%で、30歳以上になると25%と低くなります。また5～25%の比較的高値の患者は、それぞれ13～21%と38%で、若年では20%以下ですが、30歳以上では40%近くあります。初診年齢が若い患者（症状が早く出る患者）は重症が多く、高年齢受診者では重症もありますが、軽症が多いのです。51%以上という正常に近い患者も3例ありました。

—出血など症状はいかがですか。

A：約90%の患者が何らかの出血症状を訴えています。血友病Aでの最近1年間の出血症状（初診時ではない）を年齢別に見ると、皮下出血は4歳以下で74%、5～9歳で58%、15～49歳以上は20～30%、筋肉内出血はそれぞれ32、48、43、41～49%、口腔内出血はそれぞれ、37、33、21、14～29%、鼻出血はそれぞれ26、28、16、3～5%、関節内出血はそれぞれ、54、77、82、50～80%、血尿はそれぞれ2、8、17、12～20%でした。

—若年者に症状が多いようですね。

A：初診時の症状ではありませんし、治療期間別でもないのです、もう少し限定した時点での頻度の比較が必要と思います。しかし若年は症状が高率出現し、程度も激しいのが多い傾向があります。全体で出血症状を示さない症例が約10%ありました。

治療などにより発生する血友病抑制物質（出血のリスクを高める）の測定もすでに多くの例でおこなわれていました。この因子を筆者は知りませんでした。抑制物質発生頻度は、9歳以下で約3%、10～29歳で4～5%、30～34歳で7%あり、35歳以上88例ではありませんでした。薬剤効果や免疫障害と関連するだけに重要な因子です。

—患者の遺伝形式は調べてありましたか。

A：遺伝形式は、血友病 A でみて 1,687 例〔75%〕に回答があり、予想以上に多いと感心しました。患者、医師とも関心が大きいのでしょう。内容をみると、伴性劣性遺伝型は 39.3%、2 人以上の同胞男子に患者がある例は 16.3%、血族婚は 1.1%で、遺伝的と判断されたのは合計約 60%でした。散发例〔孤発例〕とされた例は 42.2%、その他が 5〔0.3%〕でした。血友病 B でもほぼ同様の頻度分布でした。ここで、遺伝歴がはっきりしない散发例が 40%もあり、その実態は何かを疑いました。遺伝歴調査は困難であることは知っていましたが、かなり高いので、さらに詳細を知りたいと思いました。

—劣性遺伝で散发例が多いのは問題がありますね。ほかに特別な知見はありますか。

A：女性の血友病です。血友病 A で 6 例、B で 3 例登録されており、驚きました。不勉強あったので、はじめて知ったのです。この発生機序もわかればと思いました。

—少ないと思っていた日本の血友病がこんなに多かったのですね。

A：まず調査法に問題がありました。歴史的に追ってみると以下のようなようです。

日本ではじめて血友病の 1 家系の報告があったのは 1902 年でした。吉田によると最初の長期間の患者集計は、館野昌辰が 1889 年以來の患者を 54 年間集め、1942 年に発表しています。合計 131 家系あり、患者数は 378 例でした。戦前にはまれといいながら患者は報告されていたのです。この時代は型別の分類はなく、いわゆる古典的血友病として一活されています。当時は国際死因分類でも明確な区分がなく、死亡統計でも数の確認は正確には行きません。1952 年には血友病 B が日本でも確認されました。

1959 年に神前五郎が、血友病 A と B、合計 158 例について報告しています。1961 年になり、吉田邦男らが全国的な調査を実施し、血友病 A 患者 204 例を把握しました。5 年後の 1966 年に、再び全国的調査をしてみると、3 倍の 637 例が調査できました。さらに、1971 年、より大規模な調査をすると、1,413 症例が集まりました。血友病 B の患者数はそれぞれ 53、141、290、431 例であり、保険診療が普及して受診患者が増加した影響も考えられます。年間の出生児数はこの間 158 万から 200 万に増加しており、死亡率があまり高くないので、患者は増加してもおかしくはないわけです。吉田は、血友病 A と B 合計は、男人口 10 万人に対し 4.50 と報告しています。都道府県別には変動

がやや大きく3から9までありました。モデル8県の集計では、平均5.89で、変動も大きくありませんので、全国としては実態に近い値と思っています。

—男子出生者中の血友病の頻度はどれくらいですか。

A：難しい質問です。遺伝的素因があっても、症状が出ないと診断ができません。0歳児は少なく、年長児で増加しますので、少なくとも40年くらい追跡が必要なのです。それは簡単にはできませんので、得られた数値から推計することになります。吉田らは年齢別新発症率や、年齢別増加率、10歳や15歳まで発症者の全体に対する割合などから推計しています。1976年の調査では、出生男子10万にたいする血友病A+Bの比率は、1971～76年で6.30でした。0歳で診断される患者はすくないが、5歳までの初診患者は多くなり、また5～9歳、あるいは10～14歳の男子の有病率は10万対10前後と高い。また初診患者の全年齢の患者数にたいする割合は5歳未満で約1/3、19歳までに70%前後になる。年齢別の死亡者数などを考え、出生男児9,500に患者は1例と推計しました。同様にモデル8県のデータを使うと、男子出生6,300名に一例となる。この計算は概算であり、精度に問題があるが、世界11カ国の1975年前後の男児出生者に対する血友病AとBの頻度は4,000から8,000名に一人の割合と報告されており、大きな差ではない。日本が予想以上に高い感じがありました。総括して、日本と先進各国との間には大きな差はなさそうといっています。この事実も1976年の全国調査はかなり実態を反映したものと評価しています。

—これまでの調査で血友病は増加していると思われましたか。

A：血友病の患者数、有病率の経時的な増減に就いては比較できるデータはありません。この病の死亡率は低い傾向を示しているので、生残者数、つまり有病者は増加すると予想されました。医師の関心も低く、患者の受診する機会も少なかった時代から、治療法も進歩し、国民皆保険が1961年に成立しましたので、1960年代後半から医師を受診する数が急増しました。それで患者数が大きくなったのです。今後の見通しとしては、新発生、亜急性、慢性患者、寛解して受診しないもの、再発、それに各種の原因による死亡など、経時的に調査、分析が必要と思っています。

—患者数の調査も単純ではありませんね。血友病患者は年少者が多いという先入感がありましたが、中高年患者も多いですね。

A：当然なことであったのですが、筆者も意外な感を受けました。どうやって生残されたと思ったのです。しかし5歳以上生残した人はいろいろな方法で出血に対応して危機を乗り切ります。青年期を越せば予想以上に予後がよくなったようです。

一つ驚いたのは、患者の婚姻率は低くはなさそうなことです。これは正確なデータはみつかりませんでした。将来に問題を残します。

一方、患者数は40歳前後から急激に減少します。合併症や全身病で死亡する確率が一般人より高いようです。今後の検討課題と思いました。

—平均死亡年齢の推移はいかがでしたか。

A：吉田のまとめでは、1939年以前発症の血友病A群での平均死亡年齢は9.5歳と低く、1966～76年には18.3歳と倍増しています。観察数が少ないのでどれくらい実態を示しているかわかりません。青年期までの死亡者はかなり把握されていたのでしょう。中高年で出血症状関連病のうち、血友病と診断されたものの数も問題です。昔の平均死亡年齢は若年死亡者中心の平均だったかもしれません。

—患者の婚姻は当然ですが、子供がうまれれば女性は保因者が増えるわけですが、保因者の数はどうでしょうか。

A：患者の婚姻についての調査はみておりません。長く正確に診断する方法もなかったのです。最近の良い診断法が開発されましたが、人権問題も出てきました。子供や孫の調査も容易ではありません。

—先進国では患者数は増え続けていますか。

A：先進諸国では、患者の報告数は多いのです。出生男子に対する患者の比率は各国あまり変わらないといっていますが、死亡率は低いので、患者は増加の傾向をたどるわけです。振り返って、欧州の王家の問題は19世紀という時代でしたので、患者は幼少時の死亡が多いわけですが、ごらんのように、患者はかなりの年齢まで生存し、結婚して子孫を持つ例も少なくなかったのです。一般に生活水準が高ければ病の死亡率は低くなります。王家は生活水準が高く、栄養もよく、医療も恵まれたので、長期生存例が多かったと解釈しています。婚姻者もあり、子供も多く、結果として患者や保因者は増加しても良いわけですが、ある程度患者がでたあと、激減し、保因者も減少しないのに患者は消滅しました。一時的なことだったのか、何か抑制因子が作用し

たのか、しらべたいものです。

一さて、問題の1976年以後の日本の血友病の変遷はいかがですか。

A：1976年以降、日本では同様な血友病研究班が現在まで継続され、全国患者調査も続けられ、多くの報告、論文や著書が出ています。幸い専門領域の指導者の斉藤英彦先生（名古屋大学名誉教授）から研究班の一部の疫学調査報告とか、発生機序に関する貴重な文献をいただきました。それを見ると、1976年以降、ほぼ5年ごとに同じような方法で全国患者調査がなされていることがわかりました。まず、患者数の変化をみてみましょう。血友病Aを中心に述べます。

血友病Aの届出患者数は、1976年は2,129でしたが、1986年は2,837、1991年は3,145、2007年は4,159とかなり増加していました。平均して年間、約70例の増加になります。この間の年間出生児数は1976年の186万から1985年の143万と20%の減少、1990年以降は120万前後（1976年の37%減）です。出生児数あたりの患者発生率があまり変わらないとすると、1986年までに新生児から15年間に少なくとも1,500人は発生していることとなります。全員生存していると1,500例の増加になりますが、実際は700例の増加です。それでこの期間、半数が死亡、半数が生残し、他の年齢層は従来の分布と変化がないとすると、雑な計算になりますが、平均して年間約70例の増加になります。もっともこの数字の信頼度は高くないことをお断りしておきます。

年間死亡数の報告は、1976年前後は年間10名前後で、以後少しずつ増加していますが、血友病以外の死因は分かっておりません。また、不幸なことに、1990年以降、エイズ感染やC型肝炎合併が高率であることが分かり、死亡数は年間20から40例となりました。

また年間出生数は減少傾向にあります。2007年の有病者数は4,159と報告されており、単純に計算すると、1986年から21年間に1,322例の増加となります。つまり、年間60例前後の増加で、前の10年とあまり変わりはありません。

一有病数の増加は確かそうですね。病型別にも変化がありましたか。

A：血友病Aが多いのは変わりません。ウイレブランド病が増えつづけ、1976年の277から1986年には630、1991年には735になっており、血友病Bより多くなりました。これは診断技術の進歩によるとも推定されていますが理

由ははっきり分かりません。しかし3つの病型以外は少数で推移しています。

—症状初発年齢はいかがですか。

1990年前後の調査では、症状初発年齢は1990年前後で、血友病Aは1歳未満が約10%、1～5歳が35%、6～10歳が12%、11歳～15歳が7%でした。やはり5歳以下が1/3以上です。症状は5歳階級ごとに漸減して31～35歳では4%、41～45歳1.3%と減少します。ウイレブランド病は1歳未満が3%、1-5歳が28%、6～10歳が20%、9%、2%で、多少違いますが、5歳以下の割合は約30%でした。

1991年の成績を1976年と比較すると、血友病Aでは、5歳以下の占める割合が1/3以下に、5～10歳が1/2、1～15歳が2/3になり、15歳以上が約1.5倍と増えています。若年で発症する割合が相対的に減少したわけで、同時出生者中の血友病の素因のあるものの把握はかなり高年にまで観察する必要があります。20歳未満で約20%しか初診患者にならないわけで、大部分が青年期以降に発見されることとなります。つまり軽症化が著しいとも解釈されます。全体の有病者は増加するわけですので、中高年の割合がかなり高くなります。これはおきな病態の変化と思います。血友病Bも同様な傾向です。

ウイレブランド病は患者数が3倍以上になりますが、年齢別割合も乳幼児が減り、15歳以上が1.5倍以上になっております。年齢別にも高年化し、症状も高年者に高くなりました。これも症状は軽減の傾向にあると考えられます。

1990年での患者の初発臨床症状は、血友病Aでは、皮下出血、紫斑が多く約56%、足・ひざ関節13.6%、口腔内出血と鼻出血は2.3と7.9%、筋肉内出血2.3%、ウイレブランド病はそれぞれ18%、0.4、3.9、68.6、0.1%でかなり差があります。皮下出血や関節や筋肉内出血は前者に多く、後者は鼻出血が多いのです。1976年は初発症状のデータはありませんが、血友病Aでは筋肉内出血や関節内出血が多く、ウイレブランド病では少ない傾向がありました。病状も年代で変わっています。初発症状の頻度も減少しています。

—初診年齢や症状からも患者の動向がうかがえますね。長期生存者が増え、軽症患者も多いようで、死亡率はもっと低下しますか。

A：死亡率は低下し、平均寿命は延長すると思います。医療の改善以外、生活状態の改善、特に栄養改善は大きな要因と推定していますが、具体的証拠は見つけておりません。保因者も増加していると思いますが、保菌者調査に問

題があります。前述の血友病患者の婚姻をめぐる調査も容易ではありません。

—さて、遺伝形式の散发例の実態が問題でしたが。最近の知見はいかがですか。

A：その後の多くの患者調査が行なわれましたが、散发例の相対的頻度は同じような結果で約40%でした。やはり家族歴の調査にも限界があると思います。これに関連して突然変異も議論されていますが、突然変異がこれだけ高い頻度であるのかが疑問でした。難しい問題なので、最近の研究結果など専門の斉藤英彦先生からご教示いただきました。それを要約すると以下のようです。

米国の Kasper の報告は大変示唆に富むものでした。彼は血友病の遺伝歴調査はもっと詳細に実施する必要があるとして、家族歴は、少なくとも祖父母、それ以前にさかのぼった調査が必要で、しかも厳密さ条件にせねばならないと断っております。彼は569例の重症と235例の中等症、軽症の血友病A、Bの家系調査を実施しています。重症の血友病A群では、家族性が45%、2人以上の患者27%で、散发性は29%、重症血友病Bでは、それぞれ、57、19、24%で、散发性は減少していますが、まだ低率ではない。中・軽症血友病Aでは家族性70%、同胞性15%、散发性14%、中・軽症血友病Bでは、それぞれ70、16、15%となり、重症例よりも軽症例に散发例は低い。さらに、散发例の母、母方祖母、おば、姉妹の白血球DNAの突然変異度を調べ、結果として突然変異が、母では85%、姉妹48%、祖母11%、母の姉妹4%あったと報告している。同胞発生例をもつ患者では、散发例の関係者より突然変異率が高いことも指摘している。また少数例ではあるが、重症血友病A患者の祖父、曾祖父の血縁者の28%、中軽症の51%に血友病患者があり、散发例でも探せば血縁者により多くの患者があることを指摘しています。理論的にはすべての散发例に関連保因者の存在があるとの考えである。同時に、保因者では第Ⅷ因子遺伝子のあたりは突然変異が起こりやすいことも指摘している。

つまり、家族歴をさらに詳細に調査することが基本と確認されたわけです。また、素因がある群では、凝固因子の辺りの遺伝子は突然変異も少なくないことが示唆されたことで今後の成果を待ちたいと思います。突然変異がどういう環境要因と関連するかも重要です。

—やはり遺伝的關係は大きな力を持っていますね。伴性劣性遺伝の実態がさらに究明されることや、不全型とか、軽症など多型の機序ももっと研究せねばなりませんね。一方、遺伝病としても病の特性は、普通の病気と同じく環境

要因と関連がある可能性は重要ですね。

A：前に述べたように、遺伝子に異常があっても、機能の程度の差があります。凝固因子量の欠乏の程度に差により、多型が生まれます。また各種凝固因子との関連も単純ではなさそうで、予防研究への示唆を与えています。もし外的刺激で遺伝子機能を変化させることができれば、治療や予防のチャンスがうまれるはずですよ。

—将来が楽しみです。次に女性患者の実態はどうでしたか。

A：これも古典的な遺伝学を学んだものには信じられない事実でした。文献も少なく、また、全国調査のデータもこれ以上調べようがないので、結局、斉藤英彦先生にお聞きしました。先生は最近の研究から少なくとも3つの機序が推定されているといわれます。

第1はX染色体が一つしかない女性（たとえばターナー症候群という遺伝病）で、第VIII因子遺伝子に変異している場合、第2は血友病の父と保因者の母から生まれた娘（この場合は、同一家系内の血族婚により同じ遺伝子異常が重なる場合と、異なる家系で2つの遺伝子異常が重なる場合—**compound heterozygosity**）です。これは前述した性染色体の組み合わせ **xx** に当たります。第3は、女性保因者でX染色体の不活性化が偏った場合で、これが最も多いようです。関連する文献も送っていただきましたので、**Bennett** らの論文をここで紹介します。**Bennett** は4世代にわたる1家系の調査を実施、正常な父と保因者の母から正常産で生まれた双子の女児を分析、ともに保因者であるが、双子のA女は第VIII因子が1以下で重症の血友病と診断された。抑制因子はマイナスでした。一方B女は42%であり、症状はなく保因者となった。（いずれも性染色体は正常の**XX** でした）。この双子の家族歴を見ると母方の叔父といとこ〔男〕に血友病患者があり、母と母方の祖父のハロタイプが同一であった。X染色体のメチレーション分析をすると、A女は父方由来の正常であるX染色体は、完全なノンランダム不活性化が認められ、母由来のメチレーションされないX染色体は家族性の第VIII因子に突然変異があり、正常な第VIII因子蛋白を持っていなかった。もう一方の双子B女は正常のメチレーション型でランダムX染色体の不活性化があり、第VIII因子も保因者レベルでした。こうした報告は他にも見られると述べている。—卵性双子の一人だけにこうした異なった型を示すのは、**Duchenne muscular dystrophy**、緑赤色盲、**Lesch-Nyhan** 病、**Hunter** 症候群などあると述べている。胎生期にX染色体の不活性化がおきてから、卵が双子に分かれるので、一方の子ど

ものにのみあらわれたわけです。

—すこし分かりにくいのですが。

A：双生児の保因者でも、生物学的に遺伝子異常は異なることがあり、父方の遺伝子の影響をうけて、一人の女子のみに出血素因が現れるというのです。それは、胎児期の初め、受精卵が分裂をはじめて間も無い時期に異常遺伝子が性染色体に座をしめ、その後、卵の分裂の過程で双子児にわかれるので、一人の双生児のみが素因を持つ、つまり、不均質な体質が出来上がるというのです。これも驚くほどの新しい知見です。

—すでに胎内での情報がかなり詳細に研究されているのですね。

A：すばらしいことです。この報告では母と双生児でDNA分析もされ、確認されています。胎内でもなんらかの機序で体質に影響をあたえるようです。もっとも大部分の胎児は普通に卵が分裂、発育し、正常といわれる状態で出生し、異常の頻度は極めて少ないので、環境の影響も限られたものかもしれません。遺伝病の成立はもっと究明される必要があります。

—さて、血友病の病像に突然異常な状態がおきましたね。エイズ感染とC型肝炎の合併です。こうした偶発事件ははじめて血友病の疫学像を変化させましたね。

A：不幸な事件でした。患者の治療は始め全血輸血、次いで血漿での成分輸血に頼っていました。血液汚染という考えは希薄でしたし、血液製剤は厳重に管理されていきましたので、まさかの思いでした。新しいウイルスが健康人の血液や輸血製剤から侵入するとは、また未知の肝炎ウイルスの蔓延も予知できなかったのです。ご承知のように、1980年に入り、米国でエイズ感染が突如として広い地域で流行し始め、患者は高い死亡率を示しました。それ以前にエイズ患者の血液は血液製剤に混入していました。それで、輸血患者にエイズ感染が急速に広まりました。個人的な輸血には制限が多いので、多数の人の血液をみつめ有効成分のみを製剤化していきましたので、汚染された血液が混入すると、多くの患者でいっせいに感染が起こったのです。汚染された第Ⅷ因子を含む製剤が原因でした。エイズ自体は特殊な集団におこった特殊な病で、死亡率も高いので、血友病患者にパニックが起こりました。早速、強力なエイズ対策が実施され、新しい感染は間も無く激減しましたが、患者は増加し続け最近になって減少し始めました。治療法はようやく最近になっ

でかなり効果のあるものが利用され始めました。この長期の観察に就いて2008年に米国の Corbra らが、米国の血友病 A の死状況を、死亡診断書により再吟味してその動向を報告しています。1968年から89年まで、ICDコード286.0（血友病 A）と多くの複合死因を調べ、4期に分けて、エイズ感染例と非感染例に分けて分析したものです。

血友病患者の平均死亡年齢は1968年までは20歳前後で、死亡率は人口100万対0.9前後で減少傾向を示していました。1971年より死亡率は上昇し始めており、1978年から83年まで高率となり、以降減少し始めました。若年層はあまり変わりなかったようです。数字でみると男は人口100万人対1979～81年は0.7、1983～85は1.1、1987～89は3.3と4.7倍、女は殆ど変わりありません。年齢は10～39歳が6～7倍と高くなりました。つまり1970年代からエイズは流行しており、1980年代に血友病でも明らかになったのです。

血友病患者の死因は1987～89年では、エイズ関連死が55%、循環器疾患31%、出血23%などであり、1979～81年とは大きな変化がありました。平均死亡年齢は1975年から81年までは低く、15から20歳まで若年になりましたが、1982年より若年者の死亡が減少、高齢化に向い、1986年には約40歳、1989年には60歳まで高齢化しました。最近5年間に余命は2倍にまで延長しています。この間、エイズ感染死亡者と未感染死亡者の割合は383対470で、エイズ感染者は55%でした。1985年から90年にかけて輸血用血液の検査法が変わり、治療法も改善されたので、感染者も死亡者も激減しました。輸血によるエイズ感染とエイズ発症の潜伏期間は6.5年から11年と推定されている。治療を含むエイズ対策がなされていない患者は今後も発症の恐れがあります。

一方、輸血によるB、C型肝炎の合併については、肝炎死亡が同じ10年間に患者間で3倍に増えたことが示されています。B型肝炎対策は大きく改善されたのですが、C型肝炎は有効な治療法の開発が遅れており、肝硬変、肝癌への移行率も高いので問題になっているのです。

—日本ではどうなのですか。

A：日本でもエイズ感染は大問題となりました。2004年の研究班の調査では、男の血友病Aは合計4,051例でエイズ感染生存者は636（15.7%）、非感染生存者3,391（84.3%）でしたが、米国よりはるかに低率でした。エイズ感染者の累積死亡数は448（約20年間）であり、多くはありません。2008年でも死亡は27例で経時的にみても増加の傾向はありません。もともと日本の血

友病 A 患者では米国に比べ、症状は平均して軽いようで、死亡率も高くなかったのです。理由は分かりません。

一方 2007 年の肝炎合併は血友病 A 生存男患者 4,132 例、HCV 合併は 2,086 (50.5%)、未感染 1,103 (26.7%) 不明は 970 例で不明を除くと患者の 65% が感染者でした。肝炎関連死亡は、エイズ感染があれば、非感染者より高くなる。ただ、肝炎の治療の進歩に伴い死亡率は低下しています。日本は肝炎の高率な国であり、輸血により非常に高率に感染しており、血友病にとっても相当大きな問題と考えております。

日本の血友病に軽症者が多い理由はわかりませんが、体位、体格、栄養、代謝、日常生活行動傾向、などが関連すると言われております。

—この 30 年間に、血友病の頻度や病態にかなりの変化があり、遺伝病でありながら、こんなに治療法やケア、感染症などで大きな影響を受け、ふつうの病気に近づくとは知りませんでした。日本では血友病対策はかなりうまくいっているようですね。

A：その通りです。最近出版された白幡らの著書を見ると、眼を見張るような研究や治療法、予防対策の進歩に驚きます。直接医療でも副作用の少ない薬剤の開発や、薬剤の抑制因子の予防法も改善されています。医療保障だけではなく、自宅で療養する患者への地域トータルケアシステムが出来上がって、病診連携、医師、看護師、臨床心理士が連絡してどこでも迅速に対応できる仕組みが出来上がっています。公費負担制度の確立もあり、高齢者サポートシステムのほか、患者会の全国組織があり、国内ばかりでなく、国際的にも連携をとって問題解決に当たっています。もちろん問題点は多いのですが、これほど診断・治療、社会的ケアシステムが充実している病気は少ないと思います。医学のみならず、精神心理的、社会的問題の多い病気だけにこれほどの充実ぶりは驚くほどです。エイズや肝炎などの事件により政府の対策が強化されたのも追い風だったと思います。

—そういう総合的な対策も同時に進行していたのですね。やはり短時間に解決できない疑問が生じたら、長期間あきらめずに追跡し、努力すれば、胸が晴れるような結果が出るわけですね。もっとも 30 年間以上かかったわけですね。

A：医学は未熟ですので、30 年くらいは短いと考えてもよいと思います。これまでの発展は関係各位の非常な努力によるもので、予防医学関係者はお礼を申し上げたいわけです。

—最後に何か付け加えることがありますか

A：最初にあげた出生時体質の特性の数量的な計測です。分子生物学の進歩はこれを可能にすると思いますが、情報保護、人権問題で結果の利用は難しいかもしれません。もう一つは、専門家でないのに無責任ですが、女性の保因者対策です。なんとか、遺伝子操作で、保因状態を除去したり、凝固因子産生能を改善できないかとのことです。遺伝子操作は人間集団の生存に大きな影響を与えるので、容易なことではありませんが。

—大変な希望ですね。申し遅れましたが現実的な問題、経済的発展が遅れた国々では今後血友病は増える可能性が高いのですね。そのことについて一言お願いします。

A：伝染病死亡が減少し、寿命の延長が始まれば当然高くなります。学問、技術が進歩すれば、当然その対策は世界各国のモデルとして活用できるので、我が国対策が活用され、貢献できることを念じています。もうすでにいろいろな貢献をしているのではないのでしょうか。

謝辞

血友病の最近の研究成果については、斉藤英彦名古屋大学名誉教授から種々ご教授いただき、心から感謝申し上げる次第である。

筆者は専門の研究者ではないので、誤りや説明不足がある恐れがあり、ご指摘いただければ幸いと存じます。もちろん誤りの責任は筆者にあります。

参考文献

1. 吉田邦男：血友病の疫学—日本の血友病並びに類縁疾患に関する全国的実態調査 昭和51年度厚生省心身障害研究—小児慢性疾患に関する臨床的研究—小児血液疾患の臨床的研究班〔班長 吉田邦男〕報告書コピー 昭和52年
2. 日比野進 監修 編集委員：安部英、飯島宗一 内野治人、木村喜代二、島峰哲郎、高久史麿、花岡正男：編集幹事 太田和雄、平野正美、廣田豊、山田英雄：血液学 丸善株式会社 昭和60年
3. 松岡松三：臨床血液学 南江堂 第1版第2刷 1977
4. 高久史麿：臨床血液学入門 広川書店 昭和51年
5. 柴田 昭監訳；ウイントロープ 血液学の源流Ⅱ—血液型・白血病・輸血の物語—、Wintrobe, M. M. : BLOOD, PURE and ELOQUENT McGraw-Hill 1980 西村書店 昭和57年
6. 福井 弘、田中一郎：血友病の疫学、藤巻道男、長尾大編：血友病の診療

- 7～16、 宇宙堂・八木書店 1933
7. 血液凝固異常症全国調査運営委員会：血液凝固異常症全国調査報告書 まと
とめ〔概況〕平成17年、18年、19年、20年、21年
8. ChorbeTL, Holman RC, Strine TW, Clarke MJ, Evatt BL : Changes in
longevity and causes of death among persons with Hemophilia A, Am J
Hematol. 46 : 112～121 1994
9. Kasper CK, Lin, C : Prevalence of sporadic and familial hemophilia
Hemophilia 13 : 90～92, 2007
10. Bennett, CM, Boye, E, Neufeld EJ : Female monozygotic twins discordant
for hemophilia A due to nonrandom X-chromosome inactivation Am J
Hematol 83 : 776～780 2008
11. 白幡 聡 みんなに役立つ 血液病の基礎と臨床 医薬ジャーナル社
2009

(名古屋大学名誉教授、愛知県がんセンター名誉総長)

付言：筆者の都合で「予防医学という青い鳥」の連載は一時中断させて戴きま
す。