

出産・分娩の大切なお知らせ

血友病保因者の可能性があります。
赤ちゃんに吸引分娩や鉗子分娩を
しないでください。



氏 名

生年月日

(第Ⅷ因子 or 第Ⅸ因子) 活性値 %

TEL

住 所

あなたからの相談にお答えします。
最寄りの医療機関

東京医科大学病院 臨床検査医学科
住 所 〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1 電話 03-3342-6111
e-mail TMUMGCD@tokyo-med.ac.jp
裏面をお読みください。

医療機関用 分娩を担当する方が必ず気づくようにしてください

出産・分娩の大切なお知らせ

血友病保因者の可能性があります。
赤ちゃんに吸引分娩や鉗子分娩を
しないでください。



氏 名

生年月日

(第Ⅷ因子 or 第Ⅸ因子) 活性値 %

TEL

住 所

あなたからの相談にお答えします。
最寄りの医療機関

東京医科大学病院 臨床検査医学科
住 所 〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1 電話 03-3342-6111
e-mail TMUMGCD@tokyo-med.ac.jp
裏面をお読みください。

キ
リ
ト
リ
線

医療機関名

おしえて!

保因者診断のこと

血友病の保因者診断への道筋



武田薬品工業株式会社

Contents

まずお読みください 4

1 血友病とその保因者とは？ 6

1 血友病について 6
2 保因者とは？－血友病と遺伝－ 8
3 保因者となる遺伝の例 10

2 保因者かどうかを知るために 13

1 家系図を確認してみましょう 13
2 保因者診断を受ける前に重要なこと 14
3 保因者診断のための検査 17
1 血液凝固検査の実際 17
1) 検査方法について 17
2) 検査結果について 19
3) 検査の費用について 20
2 遺伝子検査の実際 21
1) 現在の遺伝子検査の特殊性 21
2) 血友病の遺伝子変異 22
3) 遺伝子変異と患者さんの協力 25
4) 検査手順 26
5) 検査結果について 26
4 血液凝固検査の意義－保因者の健診（健康診断）という考え方－ 27

3 もし保因者と確定診断されたら 28
考えること（心構え）

4 知っておきたい血友病治療の実際 32

1 現在とこれからの血友病のイメージ 32
2 定期補充療法とは 34
Column 十分な治療法が無い頃の血友病のイメージ 35
保因者かどうかを知るために 36

5 用語集 38

付録 出産・分娩の大切なお知らせ

[監修 / 執筆]

篠澤圭子
(東京医科大学 血液凝固異常症遺伝子研究寄附講座 講師)

天野景裕
(東京医科大学 血液凝固異常症遺伝子研究寄附講座・臨床検査医学分野 教授)

福武勝幸
(東京医科大学 血液凝固異常症遺伝子研究寄附講座・臨床検査医学分野 主任教授)

まずお読みください

ヘモフィリアフォーラムなどの患者さんの会へ出席し、患者さんのお母様方のお話を伺うと、自分の家系について知らなかったり、事前に知っていても情報不足であったとのご指摘が多くあり、これまでの血友病医療では保因者に対するケアが不十分であったと感じました。この冊子は血友病の保因者であるか、その可能性がある女性のために役立つ情報を提供することを目的としています。

血友病の保因者とは、男児を出産した場合に血友病となる遺伝子変異を持っている女性を指しています。また、保因者自身は人によっては血友病に近い出血しやすい症状を示すことがあります。詳しくは本文で説明しますが、遺伝学的に家系をみると保因者であることが確実と言える女性（確定保因者）と保因者の可能性があるが不確かな女性（推定保因者）に分けることができます。

保因者であると知る利点は何でしょうか

1. 血友病の遺伝子変異の存在を確認することで事前の準備ができる。
2. 本人の凝固異常の有無を知り、自身の危険を回避する方策をとることができる。
3. 患児出生時に児の頭蓋内出血などのリスクを回避する方策をとることができる。

推定保因者が真の保因者であるかを確定するためには保因者診断が必要です。もちろん、自分が保因者であることを確認しなくても、保因者の可能性があることを受け止めて、相応しい対応をする（受ける）ことができればよいとも言えるので、「知ることの意味」とともに「知る権利」と「知らずにいる権利」についても考えなければなりません。ただし、保因者自身と新生児への不利益は最小限にしなければいけないと考えます。

保因者はどこにいらっしゃるのでしょうか

保因者は血友病患者さんの周囲にいて、患者さんよりも多くの人数がいるはずですが、家系内に血友病患者さんがいないか、不明の場合を孤発例と臨床的に呼んでいます。遺伝学的な孤発例は少ないと考えられます。

保因者のために何をしたらよいのでしょうか

保因者に必要なのは正しい情報と相談できる医療機関へのアクセスだと思います。ただし、身近に血友病患者さんがいない場合、保因者が自ら気づくのは難しいことです。自分の家系に血友病患者さんがいることに気づかない限り、血友病の保因者について考えることはできません。

保因者であると知る不利益は何でしょうか

1. 遺伝子変異の存在を現実として受け止めることは精神的に大きな負担となるかもしれません。
2. 保因者である事実を大切な人に伝えることを悩む可能性が高くなります。

この冊子は保因者の可能性がある女性へ向けて作成したものです。成人の血友病患者さん、血友病患者さんを身近に持つすべての方に目的を理解していただき、保因者の可能性のある女性のために必要な情報としてこの冊子をお渡ししていただければ幸いです。実際に保因者の可能性を告げる決心をするには、大きなハードルを越えなければならないと思います。この冊子をご覧いただいて知らせる意義はご理解いただけても「プライバシーが心配」や「余計なお世話で迷惑かもしれない」という複雑な葛藤が生じると思います。保因者の可能性がある人に、その情報を伝えるかどうかの判断は、個人の価値観により異なるのは当然で、どちらが正しいというものではありません。この冊子を手にする方は何らかの形で血友病と関わりがあると思いますが、これを保因者について考える機会にさせていただき、保因者の可能性のある方への情報を提供するきっかけとしていただけることを願っています。

1 血友病とその保因者とは？

1 血友病について

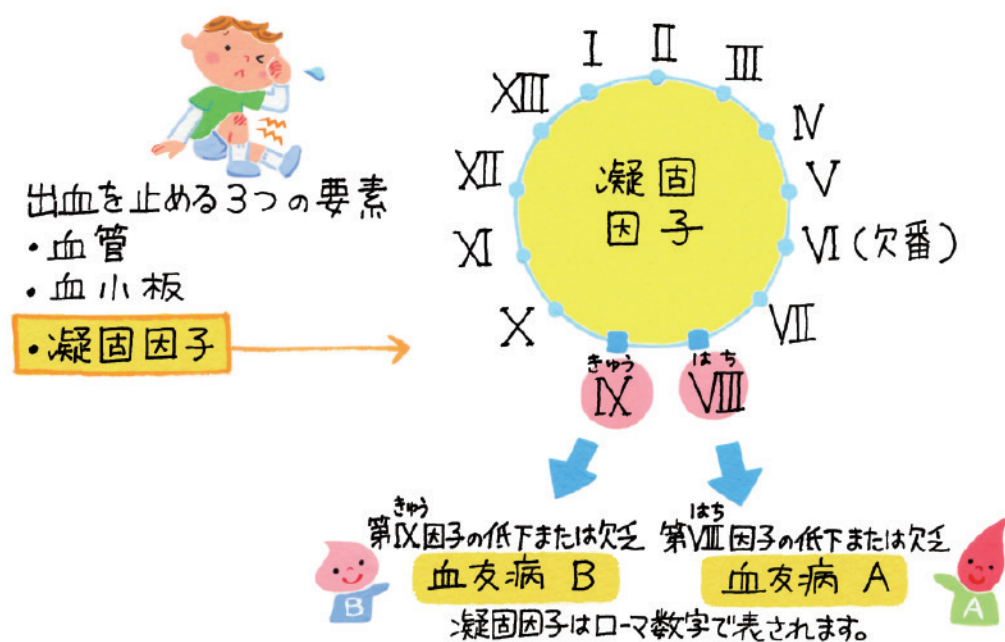
血友病とは？

血友病は、出血を止める「血管」「血小板」「凝固因子」の3つの要素のうち、「凝固因子」が生まれつき不足している病気です。

血友病患者さんは、凝固因子が不足しているために、止血するのに時間がかかります。

血友病 A と血友病 B

おもな凝固因子は12種類ほどありますが、血友病の場合、第Ⅷ因子または第Ⅸ因子が低下または欠乏しています。第Ⅷ因子の低下・欠乏は「血友病 A」、第Ⅸ因子の低下・欠乏は「血友病 B」と呼ばれます。



血友病の重症度

血友病の重症度は、凝固因子である第Ⅷ因子または第Ⅸ因子の働き（活性）がどのくらいあるのかを示す「凝固因子活性」の程度（％）によって分類されています。

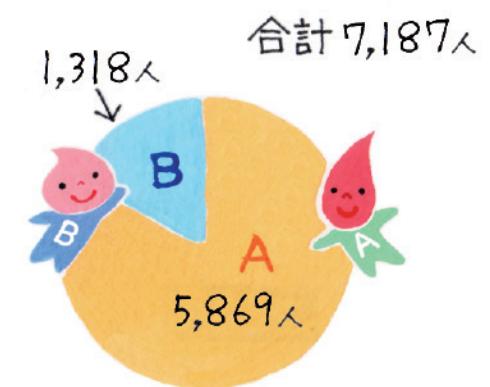
普通の人凝固因子活性を100％として表します

重症度分類	凝固因子活性（％）
重症型	1％未満
中等症型	1～5％未満
軽症型	5％以上

軽症型は、一般的に重症型や中等症型に比べて出血の回数は少なく、程度は軽いとされています。

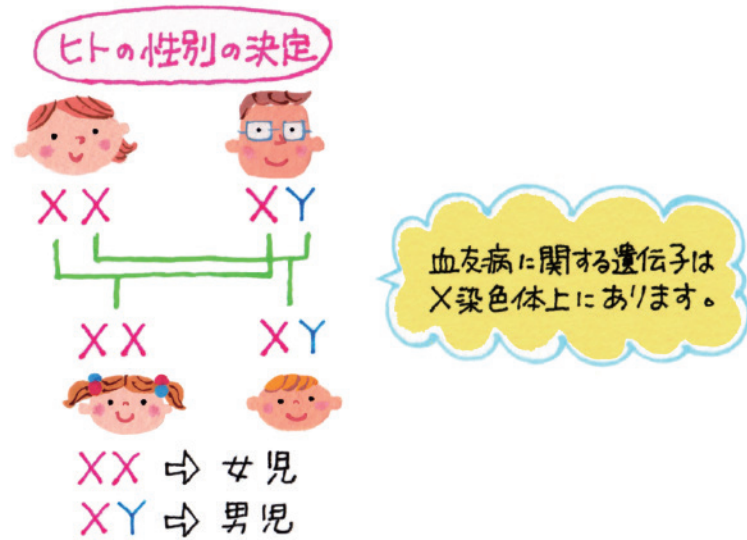
日本の血友病患者数

『令和5年度 血液凝固異常症全国調査』では、血友病全体の患者数は7,187人で、そのうち血友病 A は5,869人、血友病 B は1,318人と報告されています。



2 保因者とは？—血友病と遺伝—

ヒトには ^{えつくす}X と ^{わい}Y という性染色体が存在し、その組み合わせで性別が決まります。男性の場合は XY、女性は XX という染色体の組み合わせになります。



第Ⅷ因子や第Ⅸ因子の遺伝子は X 染色体の上にあります、この遺伝子の中に変異があると第Ⅷ因子や第Ⅸ因子をうまく作れなくなります。母親から変異のある X 染色体をもらって男性は X 染色体が 1 つしかないため血友病になりますが、女性は父親からの X 染色体もあるため普通は血友病にはなりません。このように 2 つある X 染色体のうち 1 つだけが変異のある場合を「保因者」と言います。この遺伝形式を「X 連鎖性遺伝」と言います。

血友病患者さんの約 7 割は保因者の母親から生まれてきて、約 3 割が保因者ではない母親から生まれてきたという報告があります。遺伝子の変異はあるとき突然起こるため、保因者でない母親にも血友病の男児が生まれることがあります。

一方、家系図をしっかりと確認することで保因者を推定することができます。

保因者は「確定保因者」と「推定保因者」に分類されます。

確定保因者

- ① 血友病男性を父親に持つ女性
P.10 上の家系図参照
- ② 2 人以上の血友病患者を有する母親
P.10 中の家系図参照
- ③ 1 人以上の血友病患者と母方の血縁に血友病患者を有する母親
P.10 下の家系図参照



推定保因者

- ① 1 人の血友病患者を有する母親
P.11 上の家系図参照
- ② 母方の血縁に血友病患者を有する女性
P.11 中の家系図参照
- ③ 兄弟に血友病患者を有する姉妹
P.11 下の家系図参照



3 保因者となる遺伝の例

家系図から見た、確定保因者と推定保因者の遺伝形式です。

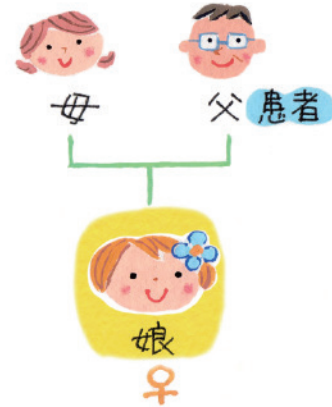
ご自身の家系に当てはまるかどうかを見てみましょう。

● 保因者

確定保因者 1

血友病男性を父親に持つ女性

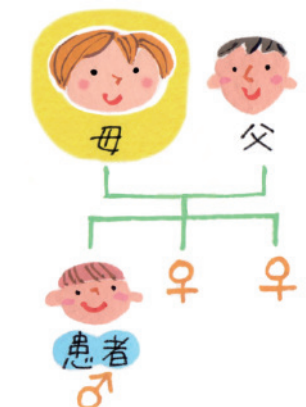
血友病の父親から変異のあるX染色体をもらっているため必ず保因者となります。



推定保因者 1

1人の血友病患者を有する母親

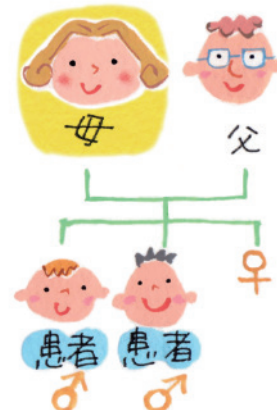
わかる範囲の家系内に他の患者さんがいない場合でも血友病児を出産した母親は保因者である可能性があります。突然変異が起きる可能性は非常に低いので、孤発例でも多くの場合は保因者です。



確定保因者 2

2人以上の血友病患者を有する母親

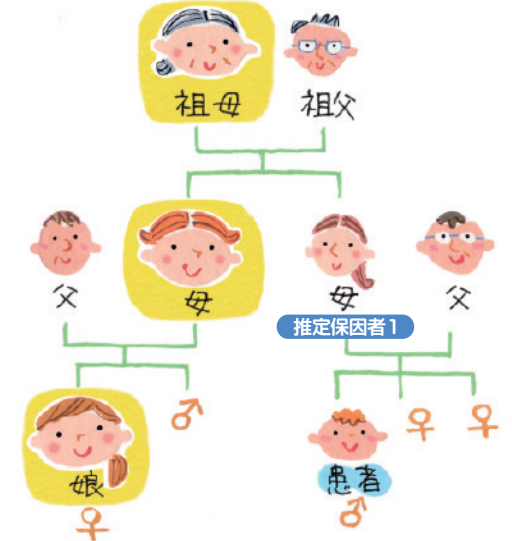
2人の血友病児を妊娠した際に、2回の突然変異が起こる可能性は非常に低いので、極めて高い確率で保因者と考えられます。



推定保因者 2

母方の血縁に血友病患者を有する女性

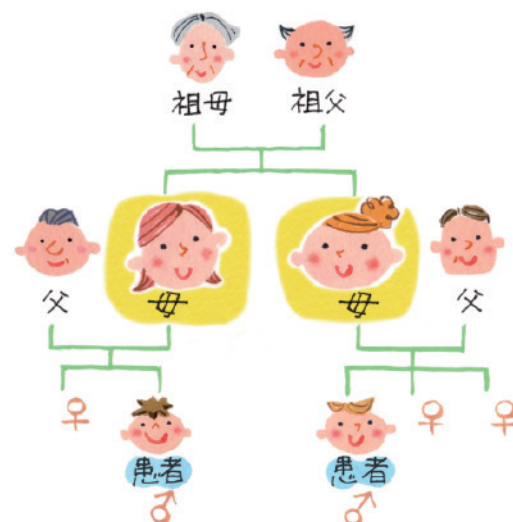
血友病患者さんの遺伝子の変異は、母方の血縁者が持っている可能性があります。



確定保因者 3

1人以上の血友病患者と母方の血縁に血友病患者を有する母親

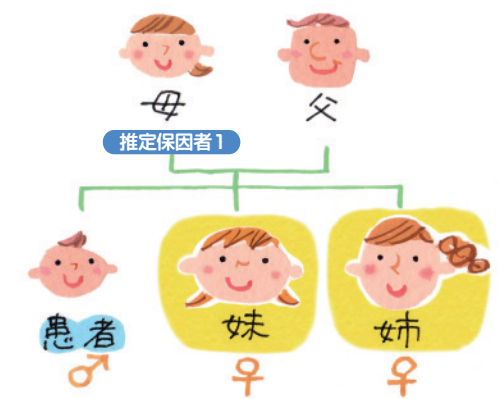
同じ家系の中で血友病を起こす突然変異を2回経験する可能性は非常に低いので、極めて高い確率で保因者と考えられます。姉妹の子供だけでなく、従兄弟や従姉妹の子供が血友病である場合についても同じことが言えます。



推定保因者 3

兄弟に血友病患者を有する姉妹

母（推定保因者1）が血友病の保因者であった場合は、娘は2分の1の確率で保因者になる可能性があります。

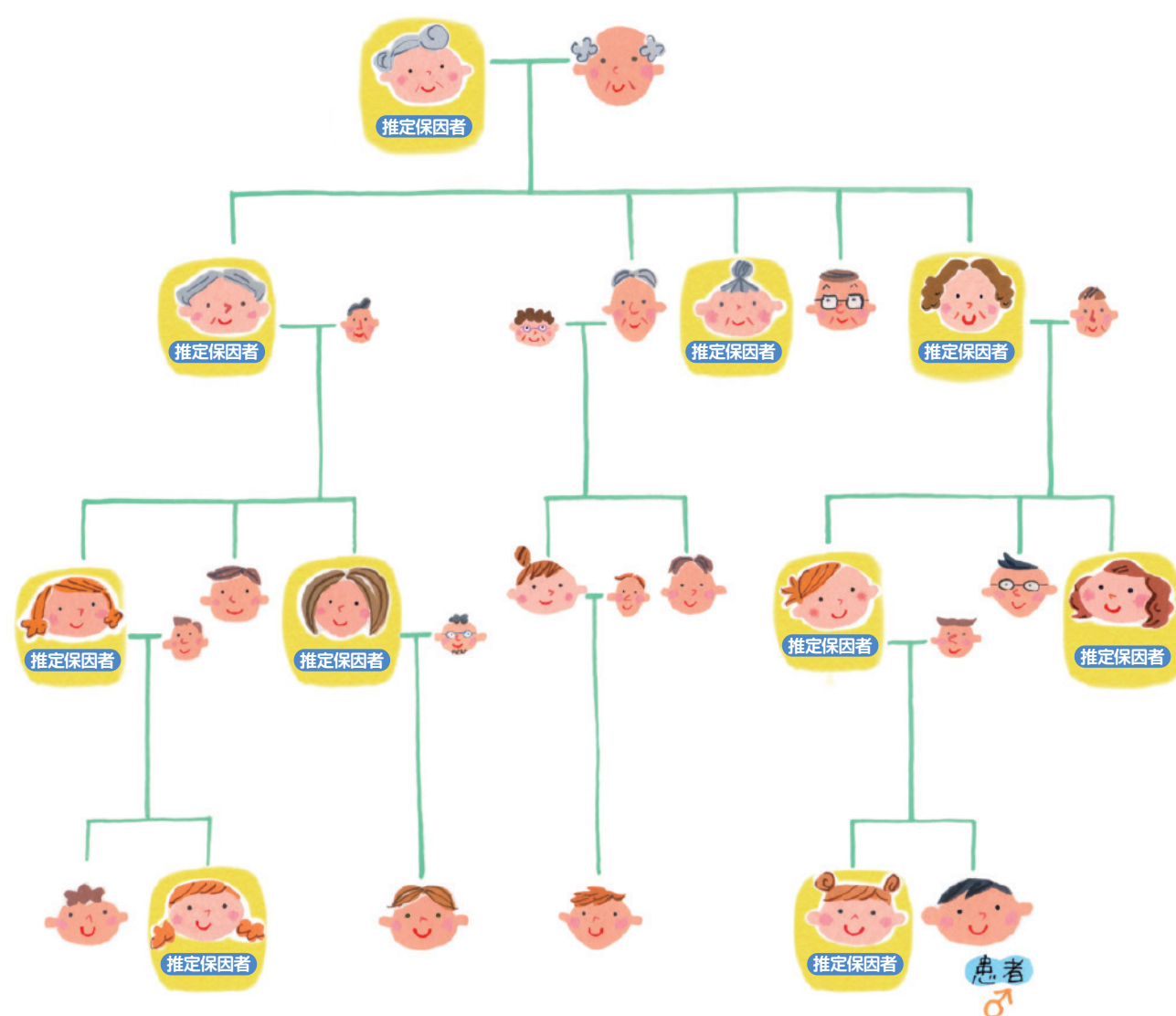


大きな家系図の例（推定保因者となる人は誰でしょう）

下図は、患者さんと母親である保因者を中心に書いた4世代の大きな家系図の例です。ご自身の家系も、これを参考に考えてみてください。

この中に血友病の患者さんは1人しかいませんが、推定保因者としては10人が数えられます。患者さんと近い関係にある方は日頃の生活の中で血友病のことや遺伝の可能性について話したり、自らが保因者である可能性を考える機会があるかもしれません。しかし、日頃のお付き合いの少ない方には血友病のことを伝える機会はなかったのではないかと思います。

本冊子の最初の部分にも記載したことですが、多くの推定保因者は家系内に血友病の患者さんがいることがわかって初めて保因者の可能性があることに気づくことができます。あなたから情報を提供していただく場合は、あなた自身のプライバシーの問題や情報を受け取る方への様々なご配慮などご心労をおかけすることになりますが、保因者である可能性を持つ女性が実際に保因者である場合を想定していただき、保因者とその子供のリスクを最小限に抑えるためにご協力いただけると幸いです。



2 保因者かどうかを知るために

1 家系図を確認してみましょう

保因者かどうかを調べるための検査を受ける前に、対象者（保因者診断希望者）の家族や親戚の中に、血友病患者さんや出血しやすい人がいるかどうかなどを確認してみましょう。

家族や親戚の様子を確認して、前述した家系図と照らし合わせてみると、遺伝形式上で、確定保因者であるのか、推定保因者であるのかがわかります。

確定保因者であることがわかったら

家系図を利用して、対象者が確定保因者であることがわかったのならば、検査をしなくとも、保因者であることが、ほぼ確実であると考えられます。

ただし、遺伝形式上で確定保因者であることがわかった場合も、**血液凝固検査を受けることをお勧めします。**

検査を受けることによって、自分の通常のときの凝固因子活性を知ることができます。通常時の凝固活性値がどのくらいあるのか、血液の固まり具合はどの程度なのかを知っておけば、手術のときやケガをして出血したとき、出産や分娩のときなどの参考になるからです。



2 保因者診断を受ける前に重要なこと

保因者診断を受ける目的

保因者診断を受ける目的は、

- ① 保因者であることを正確に知ること
血友病児を出産する可能性を自覚し、保因者自身や家族の精神的準備をするため
- ② 保因者の凝固機能を確認すること
保因者自身の日常生活の注意と止血管理の必要性のため
- ③ 男児出生時の児の安全確保のため
- ④ 保因者や患者さんの病態生理を把握し医療の発展に貢献するため

などです。

本人の意思による決定

もう1つの大事なことは、「本人の意思」です。保因者診断を受けること、受けないことのどちらを選択するかは、対象者個人の自由意思であるということです。決して、家族や親戚の人から強制されて、保因者診断の検査を受けるべきものではありません。また反対に、家族や親戚の人に強制すべきものでもありません。

特に、未成年者や幼いお子さんの遺伝子検査を受ける時期は、自分の意思が決定できるようになってからが望ましいと考えられます。

そして、検査を受けることを決定した場合、その結果がどちらであっても、得られる情報は対象者や家族にとって、大変有意義なものです。(保因者と確定診断されたときの心構えは 28 ページにまとまっていますので確認してください)

検査を受ける前に

保因者診断の検査を受ける前に、よく考えてほしいことがあります。「検査を受けた後に、保因者であることが確定したとき」のことです。

保因者であることが確定したときのことをしっかり考えたうえで、検査をするのか、しないのかを決定することがとても大切です。



検査を受けない
選択をしたら

保因者診断の検査を受けないという個人の意思は十分尊重されます。

ただし、保因者診断を受けないという選択をしても、対象者が遺伝形式上で推定保因者であるのならば、次のことは決して忘れないでください。

対象者に赤ちゃんができて出産・分娩準備をするときには、「自分が血友病の保因者の可能性があること」、「赤ちゃんに対して吸引分娩や鉗子分娩を避けること」を、産科の先生に必ず伝えてください。



もちろん対象者が確定保因者の場合も「赤ちゃんに吸引分娩や鉗子分娩をしないでください」と伝えてください。

3 保因者診断のための検査

血友病の保因者診断をするためには、大きく分けて2つの検査があります。

1つは通常の病院で保険診療として行える血液凝固検査で、もう1つは一部の専門の病院や大学の研究（遺伝子解析）として行っている遺伝子検査です。

血友病の保因者診断

家系調査・家族歴（家系図）

血液凝固検査

活性化部分トロンボプラスチン時間
第Ⅷ因子または第Ⅸ因子活性
フォン・ヴィレブランド因子抗原量

通常の
病院での
検査

遺伝子検査

PCR とダイレクトシーケンス法
Long-PCR 法
MLPA 法

専門の
大学・病院
での検査

1 血液凝固検査の実際

血液凝固検査では、血友病 A は第Ⅷ因子活性を、血友病 B は第Ⅸ因子活性を測定します。それぞれの凝固因子にどのくらいの働く力（活性）があって、血液を固らせる（凝固する）ことができるかを調べる検査です。

血友病患者さんの凝固因子活性は、0 ～ 40%と低いです。保因者の凝固因子活性は、普通の人のおよそ 50%）になっていると予測されがちですが、実際には、個人によっても、また多くの影響因子によっても、活性値には大きな幅と変動があり、全く予測はできません（後述）。

1) 検査方法について

出血性素因をスクリーニングするために、APTT（活性化部分トロンボプラスチン時間）とPT（プロトロンビン時間）を測定します。

血友病 A では、第Ⅷ因子活性とフォン・ヴィレブランド（von Willebrand）因子抗原量の2つの検査を同時に行います。

血友病 B では、第Ⅸ因子活性の検査を行います。

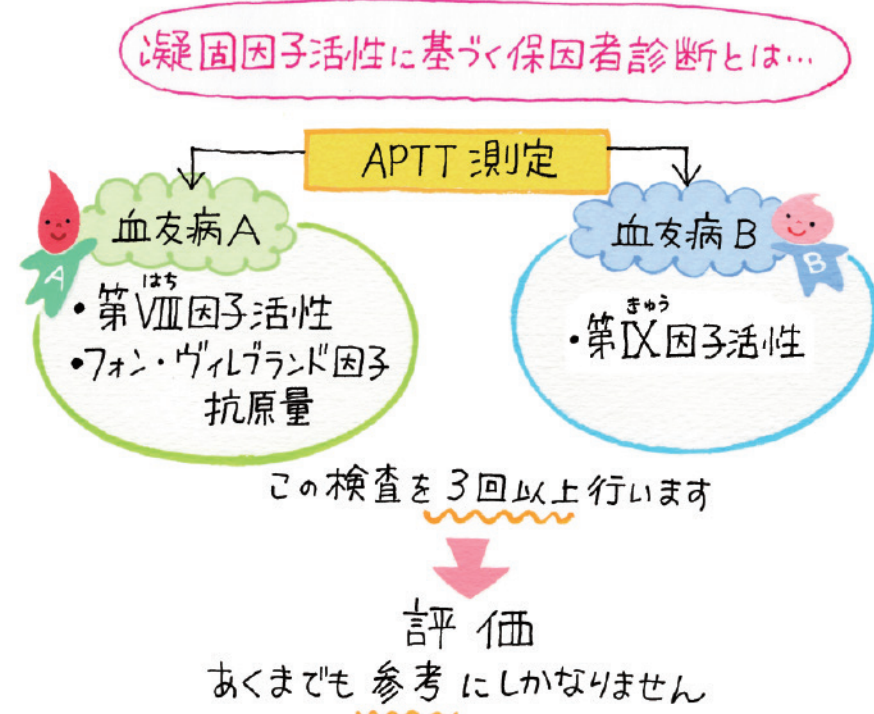
これらの血液凝固検査は、病院の通常の保険診療で受けることができます。つまり、血友病の専門の病院だけでなく、全国の多くの病院で検査することができます。

ただし、たった1回の検査結果のみから、保因者診断の判定をすることは、決してしないでください。

血友病 A の第Ⅷ因子活性は、X 染色体の不活性化、生理周期や妊娠（ホルモンの影響）、有酸素運動、慢性炎症などによって強い影響を受け、大きく変動します。このような影響を少しでも避けるために、第Ⅷ因子と結合して血液中を循環しているフォン・ヴィレブランド因子抗原量も同時に測定します。

この血液凝固検査は、可能な限り性周期の異なる日時（2 週間から 1 ヶ月くらいの間隔）で 3 回以上採血をして、検査（第Ⅷ因子活性とフォン・ヴィレブランド因子抗原量の両方の検査）をしたうえで、評価します。

血友病 B の第Ⅸ因子にはフォン・ヴィレブランド因子のような結合因子はありませんが、第Ⅸ因子活性も多くの影響因子により変動するので、日時の異なった3回以上の検査が必要になります。

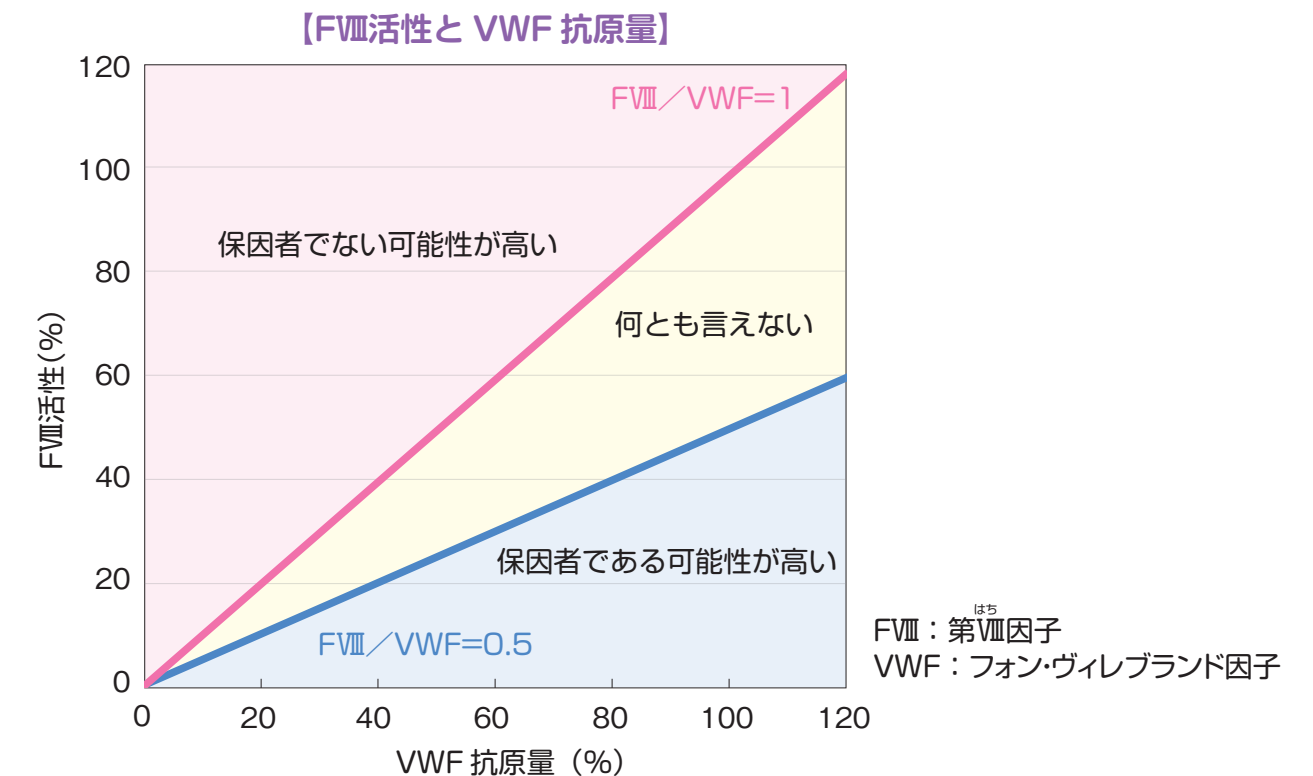


2) 検査結果について

前述のように、3回以上日時を変え採血をして検査を行います。

血友病 A では、その結果を図のように、第Ⅷ因子活性とフォン・ヴィレブランド因子抗原量の関係をグラフにすると、保因者の判断がしやすくなります。保因者では、第Ⅷ因子活性とフォン・ヴィレブランド因子抗原量の比が 0.5 前後になることが予測されます。

血友病 B では第Ⅸ因子活性を測定し、保因者は 50% 前後（以下）を示すと予想されます。



しかし、これまでの結果から、3回以上も測定し慎重に検査を実施しても、凝固因子活性に基づく保因者診断は、あくまでも参考にしかならないことがわかりました。

遺伝子検査において保因者であることが診断された確定保因者であっても、3回の血液凝固検査では保因者であると判定されなかった事例が数多くあります。

つまり、血液凝固検査による保因者診断は、

①3回の凝固因子活性が明らかに低い値を示していた場合には、

「保因者である、という可能性が高いと思われます。しかし、確定はできません。」
という判定になります。

②3回の凝固因子活性が高い値を示していた場合でも、

「保因者である可能性は否定できない」という判定になります。

3) 検査の費用について

APTT や PT の測定、血友病 A における第Ⅷ因子活性とフォン・ヴィレブランド因子抗原量の検査や、血友病 B の第Ⅸ因子活性の検査は、病院で通常^{はち}の保険診療として受けることができます。

検査費用は、通常の外来受診料と検査料の診療費請求になります。



2 遺伝子検査の実際

遺伝子検査とは、第Ⅷ因子または第Ⅸ因子^{きゅう}の遺伝子の中から、血友病を引き起こす原因となる変異を直接、検出する検査です。

実際に行っている遺伝子検査において、「遺伝子変異を検出する」ということは、血友病患者さんの遺伝子の塩基配列と、血友病ではない人の遺伝子の塩基配列を比較して、異なっている部分を探し出すということです。

1) 現在の遺伝子検査の特殊性

現在、遺伝子検査は、血液凝固検査のように保険診療で全国どこの病院においても、受けられるわけではありません。血友病の遺伝子検査は、ほんの一部の大学や施設で研究の一環として実施しているのが現状です。保因者診断を希望される方は、血友病の専門医に相談していただくか、東京医科大学病院臨床検査医学科へご相談ください。

遺伝子検査による保因者診断は、普通の検査室にはないような特殊な解析装置や高度な解析技術を必要とします。

また、遺伝子検査を行うための非常に高額な検査費用や、その他に発生する経費についても、大学の講座の研究費などですべてをまかなっているのが実情です。

※遺伝子検査による保因者診断を、近い将来、皆さんが検査として受けやすいようなシステムになるように構築中ではありますが、まだ解決しなければならない問題点、改善点が多々あります。このような現状を十分に理解していただき、すべての人達が早急に検査を受けることは難しく、結果報告までにも時間がかかるということも、ご理解ください。

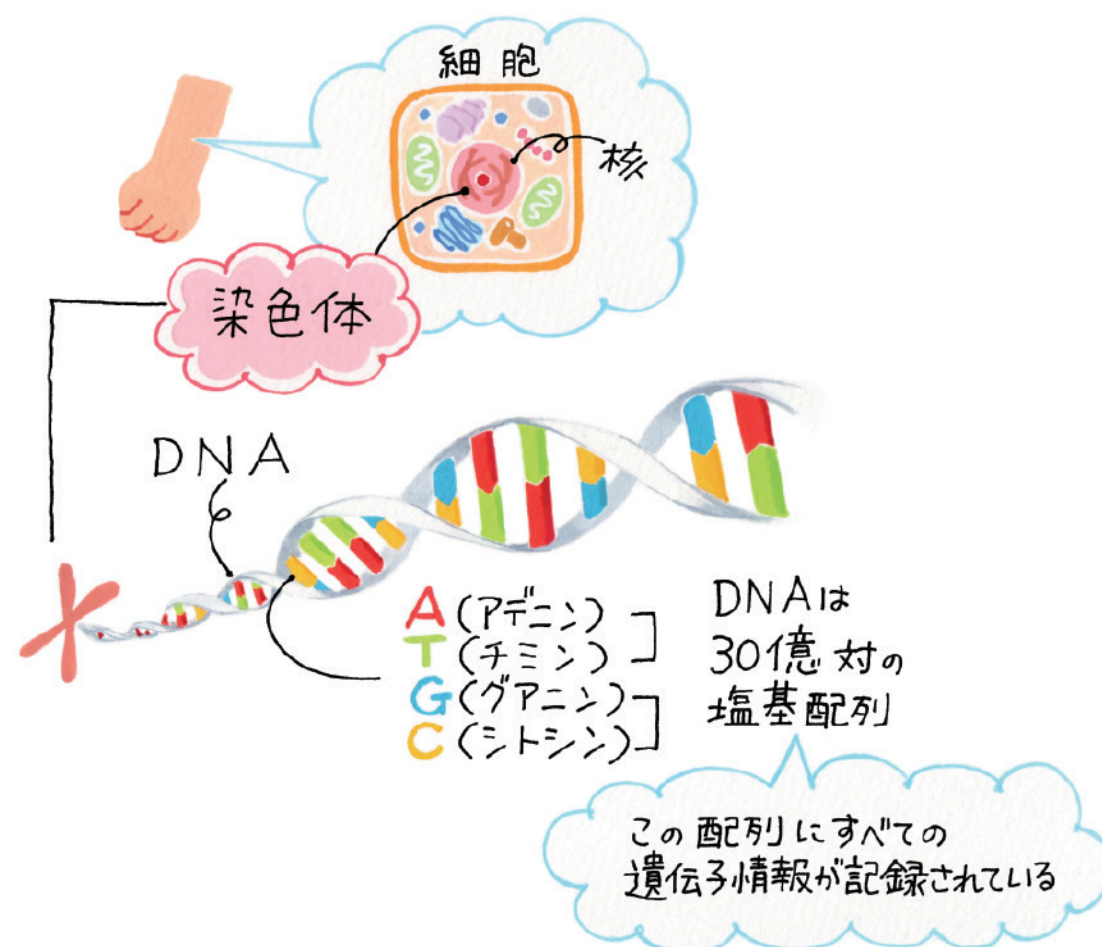
(東京医科大学 血液凝固異常症遺伝子研究寄附講座・臨床検査医学分野)

2) 血友病の遺伝子変異

血友病 A は第Ⅷ因子遺伝子、血友病 B は第Ⅸ因子遺伝子の変異が病気の原因（病因）となって、血液中の第Ⅷ因子または第Ⅸ因子が量的に不足したり、血液が固まる（凝固する）働きが十分ではなかったりして、止血しにくくなる疾患です。

血友病 A

X 染色体上にある第Ⅷ因子遺伝子は、約 186,000 個の塩基（A、T、G、C の 4 種類）が並んで構成されています。特に、その中で血液中の第Ⅷ因子を作るために大切な 26 個のエクソンという領域の塩基配列の中から、遺伝子の変異（ミスセンス変異、ナンセンス変異、スプライス部位変異、欠失、挿入）を、PCR（ポリメラーゼ・チェーン・リアクション）とダイレクトシーケンス法という方法で見つけ出します。



活性 1% 未満の重症型血友病 A 患者の約 4 割から「逆位」という変異が検出されます。逆位の検出のためには Long-PCR 法という方法を行います。また、PCR とダイレクトシーケンス法や Long-PCR 法でも変異が検出されない場合には、MLPA 法などの他の解析方法を用いて変異の検出を試みます。しかし、それでも血友病 A 患者の全体症例の約 5% では変異が検出できません。

第Ⅸ因子遺伝子

- 第Ⅸ因子遺伝子は X 染色体の q 27.1 の位置にある
- 遺伝子の大きさ 約 33 kb

5' ————— 3'
エクソン 1 2 3 4 5 6 7 8 (エクソンの数 8 個)

X 染色体

第Ⅷ因子遺伝子の大きさは第Ⅸ因子遺伝子の約 6 倍です

第Ⅷ因子遺伝子

- 第Ⅷ因子遺伝子は X 染色体の q 28 の位置にある
- 遺伝子の大きさ 約 186 kb

5' ————— 3'
エクソン 1 2 4 5 6 7 9 10 13 14 15 21 22 23 25 26
(エクソンの数 26 個)

血友病 B

血友病 B の ^{えつくす}X 染色体上にある第 ^{きゅう}IX 因子遺伝子は約 33,000 個の塩基が並んでいます。その中で血液中の第 ^{きゅう}IX 因子を作るために大切な 8 個のエクソンという領域を、おもに PCR とダイレクトシーケンス法を用いて分析し、変異（ミスセンス変異、ナンセンス変異、スプライス部位変異、欠失、挿入）を検出します。

これらの検査方法で検出する遺伝子の変異とは、血友病の人と血友病ではない人を比較したときの、遺伝子の中の塩基の並び方の違いにより見つけ出したものです。



3) 遺伝子変異と患者さんの協力

血友病の原因となる変異の種類は多種多様であり、患者さんの家系ごとに異なっています。

つまり、同じ血縁関係である同一家系内では、患者さんと保因者の人は同じ種類の同じ変異が受け継がれています（伝播・遺伝）。患者さんに見つかった変異と同じ変異を探すことにより保因者診断が可能、つまり確定診断となります。

したがって、遺伝子検査による保因者診断を行うときの原則は、必ず、対象者の家系の患者さんの遺伝子変異を見つけて出して（病因遺伝子変異の同定）から、対象者にも同じ変異があるかどうかを見つけて出すことが基本となります。

対象者だけの遺伝子検査は行いません。対象者だけの遺伝子検査を行い変異を検出したとしても、患者さんと同じ変異であることがわからなければ検出できた変異が血友病の原因の変異かどうかは不明ですから、保因者かどうかの判定はできません。

したがって、遺伝子検査による保因者診断には、患者さんの遺伝子検査も必須であり、患者さんの同意と協力が必要となります。

何らかの事情で患者さんの協力が得られない場合は、重症型の一部など特殊なケースを除いて診断することができません。



4) 検査手順

遺伝子検査も、通常の採血から検査ができます。検査の手順は、①採血、②白血球からのDNA抽出、③PCR反応、④ダイレクトシーケンス法、⑤解析というのが一般的です。重症型の血友病 A の場合には、Long-PCR 法や MLPA 法などを用いた検査をします。

①採血→②白血球からのDNA抽出→③PCR反応→④ダイレクトシーケンス法→⑤解析



5) 検査結果について

遺伝子検査による保因者診断は、遺伝子の変異を直接検出することから、血液凝固検査に比べて、信頼性の高い診断方法になります。

「遺伝子の塩基配列は、生涯、不変である」ことから、遺伝子検査の結果も絶対的であり、100%という概念を持ちやすいのですが、「遺伝子検査は、あくまでも検査」です。現在の遺伝子検査の技術を使った結果においても、100%絶対的な結果が出るとは言いきれません。

特に、「遺伝子検査を行って、変異が検出されなかった場合」は、それが「保因者ではない」という絶対的な判定にはならないということをご理解ください。

それは 2 本ある X 染色体のうち、変異を持つ片方の遺伝子が何らかの理由で分析できなかった場合に、実際に変異があっても検出できないという問題があるからです。

また、検査技術の問題だけではなく、患者さん自体の変異が検出できない場合は遺伝子検査の結果が出ません。また、遺伝子変異が検出されても、本当に病因になるのかどうか分からない場合、つまり不確かな場合もあることを了解してください。

4 血液凝固検査の意義 —保因者の健診（健康診断）という考え方—

ここまで読んでくると、「なあんだ、保因者診断は、血液凝固検査はあまり当てにならないようだし、遺伝子検査も何だか、面倒くさいなあ」という感想を持たれた方が多いのではないのでしょうか。

前述したように、「保因者診断」というのは、「個人の意思」が重要で、受ける選択も受けない選択も、じっくりと向き合って考えることが大切です。この冊子は、その道標なのですから。

でも、保因者診断を受けるにしても受けないにしても、血液凝固検査を受けておいて、自分の状態を知っておくということは、良いことなのではないのでしょうか。

活性値が低かった場合には、手術時やケガをしたとき、そして分娩出産時などに測定結果をあらかじめ主治医の先生に伝えることができます。

以上より、保因者の健康診断という意味合いをこめて、血液凝固検査の意義は大きいと考えられます。



3

もし保因者と確定診断されたら
考えること(心構え)

血液凝固検査や遺伝子検査の結果、保因者と確定診断されたら、現在そして将来のライフステージごとに考えること(心構え)があります。

結婚と妊娠

- 結婚相手に保因者であることを伝えるのかどうか。

保因者にとって大変大きな悩みです。これを決めるのは保因者自身です。

筆者は血友病の推定保因者であることを打ち明けて、二人で保因者診断の相談に来られたカップル、保因者であることを話し合い、血友病児でも二人でしっかり育てていくと話すご夫婦を何組か知っています。楽観的なことばかりでないことは確かですが、困ったときは医療者へ相談するなどして最良の判断をしていただきたいと思います。



- 妊娠をどう考えるのか。

男児を妊娠した場合、50%の確率で血友病を持つことになります。出産時には十分な注意を払い安全に分娩することが大切です。血友病児を育てるのは健常な子供を育てるよりも大変とは思いますが、今では多くの血友病患者さんが普通の人と同じように生活しています。

- 妊娠したときに子供をどう考えるのか。

- ー日本では男女の産み分けは倫理上行っていません。
- ー日本では血友病の胎児診断は倫理的な理由から行っていません。

前項で述べたように、男児の出産に際しては50%の確率で血友病の子供が生まれます。現在では、大多数の血友病の子供たちは上手に治療を受けながら普通の子供と同じように学校へ通い、成長して社会人となっています。

今後、さらに便利な治療法が開発されるでしょう。



出産

- 保因者の可能性のある人は、分娩時に大量出血にならないように、凝固因子の状態は調べましょう。血液凝固検査の結果、保因者の一部には、凝固因子がかなり低い人がいます。血友病の診療ができる病院での出産をお勧めします。

- 分娩方法について

男児のためのより安全な分娩方法として、選択的帝王切開を推奨する専門家もいますので、担当医師とよく相談のうえ分娩方法を決めましょう。

血友病児の分娩時に重い後遺症を残す可能性がある頭蓋内出血の合併症が2～4%の確率で発生するとされています。その多くは保因者であることが不明であった妊婦の出産で起きています。これらの発生を未然に防ぐことが重要です。

- 分娩の方法には

計画的経膣分娩と選択的帝王切開の二つの方法がありますが、どちらがよいかを決めるための十分な根拠がなく、専門家によって意見が異なる場合があります。

【計画的経膣分娩】

鉗子分娩や吸引分娩を行わないこと、緊急帝王切開を避けるよう慎重に分娩計画を立てることが重要です。

米国疾病予防センターの血友病罹患新生児485例のデータでは、出生前に母親が保因者であることがわかっていた場合の経膣分娩は129例で、そのうち頭蓋内出血が1件(0.8%)発生したとされています。

【選択的帝王切開】

準備された計画に沿って分娩を行うために、専門診療科が協力して分娩に臨むことができます。また、前述の米国のデータでは、帝王切開で娩出された72例では頭蓋内出血の発生はありませんでした。

- 生まれた子供は、生後なるべく早く採血して血友病かどうかの診断は受けておきましょう。

保因者診断を受けないと決めた推定保因者に大切なこと

これら出産時の注意は、保因者診断を受けないことにした推定保因者にも当てはまります。保因者の可能性があるのですから、ご自身と新生児を守るために、産科の担当医師と血友病についてしっかり相談することが大切です。

まずは対象者自身の心構えが大切であり、そして家族とよく話し合ってお考えください。



なお、血友病を担当する医療者も保因者からのご相談をお受けします。最寄りの医療機関または東京医科大学病院臨床検査医学科へご連絡ください。

4 知っておきたい血友病治療の実際

1 現在とこれからの血友病のイメージ

保因者診断を受ける前に知っておいてほしい大切なことは、現在とこれからの血友病のイメージです。

血友病の出血に対する治療は、足りない凝固因子である第Ⅷ因子（血友病A）や第Ⅸ因子（血友病B）を補充することです。

現在は、第Ⅷ因子濃縮製剤や第Ⅸ因子濃縮製剤が開発されていて、これらの製剤を血管に注射することで効果的に速やかに止血することが可能になっており、出血のための痛みは以前に比べれば格段に早く良くなるようになっています。そして、出血のたびに病院に来なくても済むように、すぐに対処できるように、家庭での注射療法が認められています。

また、出血が無くても凝固因子を補充する定期補充療法が行われるようになり、出血自体を起こさないようにする手段がとられるようになってきています。これにより、ひどい関節の変形を起こす子供は非常に少なくなりました。

そして、現在の凝固因子製剤はとても安全になっており、過去に問題となった様々な感染症の危険性は限りなくゼロに近くなっています。最近ではヒトおよび動物由来の成分を含まないように製造された遺伝子組換え製剤が普及しており、安全性はいっそう高まっています。



しかし、小さい子供のうちから何度も注射を繰り返さなければいけないのは、やはり、大変なことだと思います。現在、効き目の長い凝固因子製剤の開発が活発に行われており、実用化されれば注射をする頻度を少なくすることができるでしょう。

また、いろいろな技術革新によって、注射ではなく内服治療で出血を予防したり、傷ついている遺伝子そのものを治療できるようになる可能性もあります。

ただし、凝固因子に対するインヒビターが出ると補充療法が効かなくなってしまうことがあります（主に重症型の5～30%）。こうなると治療が難しくなる場合がありますが、別の方法による止血治療や出血予防治療、インヒビター自体をなくすための治療法なども開発されています。

さて、どうでしょう？ 元気に学校に通っているお子さんの姿が浮かんできましたか？

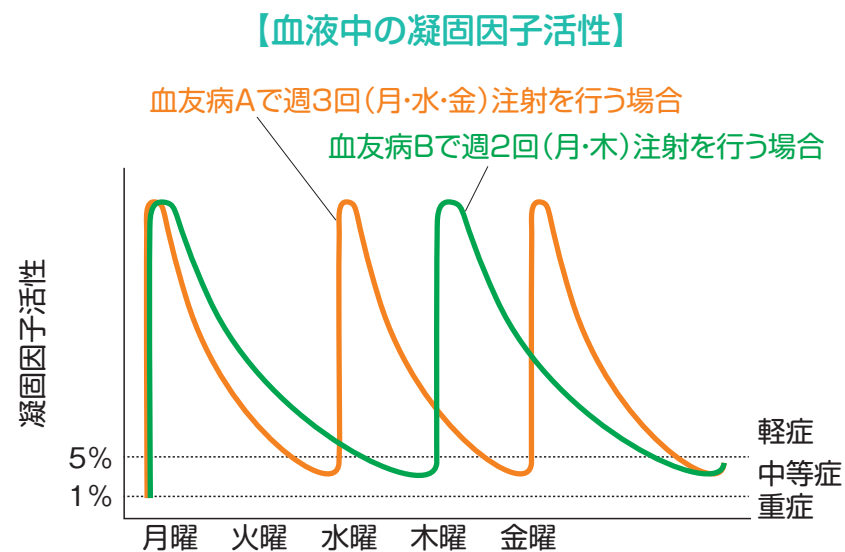
確かに、血友病でないお子さんに比べれば、やらなければいけないことが増えるかもしれません。でも、そういうことは、皆何かしらあるのではないのでしょうか？

医療は日々進歩しています。10年、20年後は、現在の血友病のイメージよりもさらに QOL(Quality of Life:生活の質)は向上しているだろうということを心において、保因者診断をお受けください。



2 定期補充療法とは

現在、重症の血友病患者さんにとって中心となっている治療法で、出血を起こさないようにするための手段です。出血の有無にかかわらず、週に何回か定期的に凝固因子製剤を注射するやり方です。血友病 A では週に 3 回、血友病 B では週に 2 回が一般的です。このやり方により、図のように凝固因子の最低濃度が高く保たれるため、関節内出血をはじめ様々な出血を予防することができるようになりました。これを継続することにより、関節を悪くする危険性を大幅に減らすことができると考えられています。定期補充療法により、学校や仕事において他の方と変わらない活動ができるようになり、血友病患者さんの運動能力の向上、QOL の改善、積極的な社会参加につながっています。



Column

十分な治療法が無い頃の血友病のイメージ

あなたには、身近に血友病患者さんがいらっしゃいますか？

いらっしゃったとしたら、その方にはどのような症状があり、どのような生活をされてきたでしょうか？

その方が十分な治療法が無い頃（1980 年以前）の患者さんだと、出血のための激痛に耐えている姿に接していたかもしれません。また、関節の出血を繰り返し、関節が大きく変形して、歩けなくなった姿を知っているかもしれません。

一方、ある方は過去に使用された汚染血液製剤によって HIV（エイズウイルス）や HCV（C 型肝炎ウイルス）に感染して大変苦しめられている姿を見ていたかもしれません。

身近にいらっしゃらない方でも、こういったことはニュースで聞いたりしたことあるでしょう。実際に、治療法が確立されていない時代には、多くの血友病患者さんとその家族はこういったつらい経験をされたことと思います。

血友病に対してこういうイメージがあると、血友病の子供が生まれてくることに関して、とても不安になるかもしれません。ですが、医療は日々進歩していますので、現在とこれからの血友病のイメージを持って保因者診断について考えてください。

保因者かどうかを知るために



あ行

遺伝子	遺伝形質を規定する因子。その本体は DNA（デオキシリボ核酸）。
エクソン	DNA の塩基配列のうち、遺伝情報を与える部分のこと。
X 染色体の不活性化	ヒトなどの哺乳類のメスにおいて、2 本の X 染色体のうちの 1 本の遺伝子発現が抑制されていること。 ヒトなどの哺乳類のオスは 1 本の X 染色体しか持っていないので、その差を解消するためと考えられている。 この現象は、「ライオニゼーション」とも呼ばれる。
APTT (活性化部分トロンボプラスチン時間)	血液が凝固するまでの時間を測る検査。第Ⅶ因子や第Ⅸ因子などの内因系凝固因子を調べるスクリーニング検査。血友病の場合には、APTT は基準値に比べて長くなる（APTT 延長）。
塩基	DNA を構成している機能部分。 塩基には、アデニン（A）、チミン（T）、グアニン（G）、シトシン（C）の 4 種類がある。塩基配列（塩基の並び方）で、遺伝情報が表現される。

か行

孤発例	家系の中には全く血友病の発症者がみられないのに、突発的に血友病発症者が現れるケースのこと。保因者ではない母親から生まれてきた場合（突然変異）と、家系内での他の患者さんがみられなかった場合がある。
-----	---

さ行

出生前診断	妊娠中の胎児に対して行う検査。 日本では血友病の出生前診断は行っていない。
染色体	遺伝情報を担う生体物質。DNA とヒストンというタンパク質が折り畳まれた構造で、ヒトの染色体は核内にある。 ヒトは、22 対の常染色体と 1 対の性染色体の計 46 本の染色体を持っている。男性の性染色体は XY、女性は XX である。

た行

DNA	遺伝子の本体。デオキシリボ核酸 (deoxyribonucleic acid) の略で、生物の構造や働きを決める生命の設計図。 DNA が複製されることにより、遺伝情報が親から子（親細胞から子細胞）へと伝達されていく。 DNA は、塩基と糖とリン酸から構成されている。
突然変異（変異）	DNA の塩基配列や染色体に生じる永続的な変化のこと。遺伝情報が変化するので、その結果、病気などの形態的、生理的変化が生じることがある。

は行

PCR とダイレクトシーケンス法	PCR（ポリメラーゼ・チェーン・リアクション）とダイレクトシーケンス法は、DNA の塩基配列を調べるための一般的な遺伝子解析方法。
PT（プロトロンビン時間）	血液が凝固するまでの時間を測る検査。外因系凝固因子を調べるスクリーニング検査。血友病の場合には、PT は基準値と同じくらいになる（PT 正常）。
フォン・ヴィレブランド（von Willebrand）因子	フォン・ヴィレブランド因子は、出血部位へ第Ⅷ因子を導く働きをし、循環血液中でフォン・ヴィレブランド因子と第Ⅷ因子は結合している。第Ⅷ因子活性とフォン・ヴィレブランド因子抗原量の比は、健常者で 1.0、血友病 A の保因者で 0.5 になると予測される。
変異	DNA、RNA の塩基配列や染色体などに生じた変化のこと。 DNA の塩基配列などの遺伝情報が変化すると、この変化は一般的には親から子（親細胞から子細胞）へ遺伝する。 変異の種類には、1 塩基置換（ミスセンス変異・ナンセンス変異・スプライス部位変異）、挿入、欠失、逆位などがある。
保険診療	国民健康保険や社会保険などの公的医療保険制度が適用となっている診療。 保険診療においては、患者さんが診療費の一部（一定の自己負担額）を支払う。

キリトリ線

■ 出産・分娩の大切なお知らせ

「自分が血友病の保因者の可能性があること」、「赤ちゃんに対して吸引分娩や鉗子分娩を避けること」を、必ず産科の先生に伝えてください。その際に、この『出産・分娩の大切なお知らせ』をお使いください。

男児のためのより安全な分娩方法として選択的帝王切開を推奨する専門家もいますので、担当医師とよく相談のうえ分娩方法を決めましょう。

血友病の診療ができる病院での出産をお勧めします。

■ 出産・分娩の大切なお知らせ

「自分が血友病の保因者の可能性があること」、「赤ちゃんに対して吸引分娩や鉗子分娩を避けること」を、必ず産科の先生に伝えてください。その際に、この『出産・分娩の大切なお知らせ』をお使いください。

男児のためのより安全な分娩方法として選択的帝王切開を推奨する専門家もいますので、担当医師とよく相談のうえ分娩方法を決めましょう。

血友病の診療ができる病院での出産をお勧めします。