

主論文の要旨

Higher FVIII:C measured by chromogenic substrate assay than by one-stage assay is associated with silent hemophilic arthropathy

凝固一段法より合成基質法で凝固第VIII因子活性が高い血友病A患者は、無症候性血友病性関節症のリスクが高い

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態内科学講座 血液・腫瘍内科学分野

(指導：清井 仁 教授)

小川 実加

【緒言】

血友病患者において関節出血を繰り返すことにより、関節障害が進行する。出血頻度とその進行度は相関する。関節症未発症の小児に対して行われた RCT である Joint outcome study では、定期補充療法により関節出血が著減し、関節症の発症が予防されたことが報告されており (Manco-Johnson et al, N Engl J Med, 2007)、定期補充療法は現在血友病治療のスタンダードとなっている。

しかし最近の研究では、一部の患者では定期補充療法を行い、関節出血を減少させても血友病性関節症の発症を完全に予防できず、事実臨床的に明らかな関節出血のない患者の関節に、磁気共鳴画像法 (MRI) では血友病性関節症を示すいくつかの異常が示されている (Manco-Johnson et al, N Engl J Med, 2007)。この背景として患者が自覚せずに経過した無症状の関節出血の存在が示唆されるが、未だ証明されていない。

【対象及び方法】

当院に通院中の 20 歳以上の先天性血友病 A、男性患者のうち、FVIII インヒビターがなく定期補充療法を行っておらず、生涯オンデマンド療法のみにより止血管理を行っている 48 例を対象とした。年間関節出血率 (AJBR)、凝固第 VIII 因子活性 (FVIII:C) - (凝固一段法: CSA、合成基質法: OSA)、ELISA による FVIII 抗原量 (FVIII:Ag) を評価した。また、原因となる遺伝子変異を既報に従い解析した (Fujita J. et al, J. Thromb. Haemost, 2012)。血友病性関節症は、単純 X 線による Pettersson スコア (PS) を使用し、両側膝、足首、肘の関節について評価した。PS > 0 を PS 陽性と定義した。

【結果】

対象症例の平均年齢±標準偏差 (SD) は 43.5±15.6 歳、年齢の中央値は 37 歳であった。

疾患の重症度を表 1 に示す。

ベースライン FVIII:C と AJBR の関係を図 1 A,B に示す。ベースライン FVIII:C (CSA および OSA) が増加するにつれ、AJBR は指数関数的に減少した。関節出血は、ベースライン FVIII:C が CSA で 8.6%、OSA で 11.3% 以下の症例で生涯にわたり 1 回以上発生した。一方ベースライン FVIII:C が CSA で 4.0%、OSA で 3.0% を超えると、AJBR は 0.5 未満に減少したことから、ベースライン FVIII:C および AJBR は、定期補充療法を行っていない血友病性関節症の発症および進行の重要な要因と考えられた。19 例が AJBR 0 で、FVIII:C は CSA で <0.7% から 16.2%、OSA で <0.8% から 14.8% と幅広かった。

ベースライン FVIII:C と Pettersson score の相関を図 2 A,B 示す。AJBR 0 の 19 人の患者を詳細に調べたところ、4 人の患者が臨床的に明らかな関節出血 (clinically evident joint bleeding: CEJB) のある (陽性の) 患者であると特定されたため、CEJB 陰性の患者は 15 例となった。15 例中 5 例の患者は、PS 陽性を示し、silent bleeding の可能性が考えられた。ベースライン FVIII:C が CSA で 6.2% を超える患者は、臨床

的に明らかな関節出血を経験し、PS 陽性を示した患者はおらず、OSA からはカットオフを決定することはできなかった。

CEJB 陰性患者として識別された 15 人の特徴を表 2 に、ベースライン FVIII:C (CSA 及び OSA)、FVIII:C 比 (CSA/OSA) と Pettersson score の相関を図 3 に示す。症例の年齢中央値は 37 歳、平均年齢±標準偏差 (SD) は 47.3±17.1 歳であった。FVIII:C CSA の中央値は 5.3%、OSA では 8.8%、FVIII:Ag は 8.3% で、平均値±標準偏差 (SD) はそれぞれ 6.6±4.4、6.5±4.4、14.6±17.9、であった。FVIII:C が CSA で 6.2%以上、OSA で 3%以上で PS 陽性を示す患者は認めなくなった。

CEJB を認めない患者として特定された 15 人は、PS 陰性および PS 陽性群に分け、ノンパラメトリック検定によって PS 陽性に与える要因を解析した (表 3)。ベースライン FVIII:C 及び FVIII:C 比と PS の陰性/陽性の関係を図 4 に示す。

CEJB 陰性かつ PS 陽性、すなわち臨床的に明らかな関節出血を認めないにもかかわらず関節症を発症する症例は、CSA と OSA の間で FVIII:C に大きな不一致を示した。ノンパラメトリック検定で、FVIII:C 比の平均値と中央値 (CSA / OSA) 比は、PS 陰性よりも PS 陽性で有意に高い結果であった ($p=0.020$)。このことより、CSA と OSA の間のベースライン FVIII:C に解離が存在する場合、CSA のベースライン FVIII:C がより影響することが示唆された。

CEJB 陰性かつ、PS 陽性となった患者の原因となる変異はすべて、p.Asp182Tyr、p.Thr314Ile、p.Arg1800His、および p.Arg2169His など、FVIII 因子分子全体にわたって認められるミスセンス変異であった。これらの変異を有する 5 例の患者のプロファイルを表 4 に示す。すべての症例で CSA と OSA に解離を認めた。

【考察】

これまで、CSA が OSA より高く解離する遺伝子変異はトロンビン切断または IXa 因子結合部位の周辺に位置していると報告されている。これらの変異は、トロンビンによる FVIII の活性化または FVIIIa と FIXa との結合を阻害するが、こうした変異では、第 VIII 因子の機能においては OSA でより sensitive に表現されるものと考えられる。しかし、今回同定した 4 種類のミスセンス変異は、遺伝子配列上も、空間的位置の観点からも、トロンビン切断または第 IXa 因子結合部位の近くには位置していなかった。R1800H については、この部位はトロンビン切断または第 IXa 因子結合に関係していないと考えられるが、この mutant では、FX に対する FVIII の結合親和性の増強が見られ、臨床症状が軽度であることを説明できるかもしれないとしている (Yada K. et al, Thromb Haemost 2013)。

しかしながら、CSA よりも OSA の方が高い血友病 A においても、臨床的に明らかな出血は見られないものの、無症状の silent な関節出血が見られることが明らかとなった。

【結語】

臨床的に明らかな関節出血を経験したことのない血友病 A 患者で、血友病性関節症を発症するリスク要因について解析した。

CSA よりも OSA の方が高い FVIII:C を示す患者は、無症状の出血が発生し、無症候性血友病性関節症の発症につながる可能性が示唆された。