

なお、日本での血漿由来製剤についての最近の調査においても、対象とした症例の中に占める重症例の割合が低いことや、それぞれ独立した試験であり、単純な比較は困難であるものの、PUPsの血友病患者において、遺伝子組換え製剤に比べてインヒビターの発生頻度は高いものではなかったという報告がある。

遺伝子組換え製剤と血漿由来製剤のインヒビター発生率のデータを見る際には、これら調査の例数で血友病患者の多様な背景因子の患者が十分網羅されているということはないことから、バイアスを排除しきれていないこと、また、両者を直接比較したデータもないため、差について統計学的にも検証できるものではないことを考慮しなければならない。

すなわち、これらのデータのみでは、両者の間に単純には差があるとはいいきれないものであり、その解明にはさらなる調査研究が必要である。

### 3. インヒビターの発生に影響を及ぼす要因について

#### 3.1. 患者側の要因<sup>2)16)21)30-32)</sup>

##### 3.1.1. 重症度

血友病のインヒビターの発生には、血友病重症例の方が中等症や軽症例より高いことが指摘されている。<sup>2)16)21)30)</sup>

Gill は、インヒビター患者の約 80%は重症 1%未満の患者（重症）で、15%が第Ⅷ因子 1-3%の症例に、5%が第Ⅷ因子 4%以上の患者であったと報告している。<sup>30)</sup>

表 4 1977 年から 1998 年までに UK で報告されたインヒビター症例(文献 31 から抜粋)

血友病 A	重症 (1%未満)	中等症 (1-5%未満)	軽症 (5%以上)	合計
インヒビターなし	857(81.0%)	1032(93.0%)	2682(99.1%)	5621(92.5%)
インヒビターあり	201(19.0%)	78(7.0%)	24(0.9%)	457(7.5%)
合計	1058(100.0%)	1110(100.0%)	2706(100%)	6078(100%)
治療歴	97.4%	94.5%	73.0%	86.5%

軽症や中等症で生じるインヒビター症例では、比較的年齢を経ってから、外科的処置や外傷に対する集中的な治療後に生じることが報告されており、患者の第Ⅷ因子の特定の部位のミスセンス変異との関わりを指摘する報告もある。<sup>32)</sup>

##### 3.1.2. 人種

アフリカ系人種で FVIII インヒビターの保有率が高いことが示されている。

Gill<sup>30)</sup>は、アフリカ系米国人群のインヒビター保有率が 21%(110 例中 23 例)に対し、白人群のインヒビター保有率が 14%(1330 例中 185 例)であることを報告し、Addiego は 2つの遺伝子組換え FVIII 製剤の PUPs 試験においてアフリカ系アメリカ人のインヒビター発生率が高いこ