

この内容は遺伝相談に代わるものではありません。

## 遺 伝 の は な し 14.

### 1. 血液

血液は体重の約 8%、男性では 5～6 l、女性では 4～5 l、pH7.35～7.45、温度は約 38℃あります。

血液の作用は 1) 酸素、炭酸ガスの運搬、2) 栄養の吸収・運搬、3) 酸・塩基の平衡、4) 浸透圧の維持、5) 体温調節、6) 免疫機能、7) 止血・凝固機能などです。

原則として、血液は血管の中では凝固しませんが、血管外では凝固します。この凝固機能が損なわれると、出血多量となってしまいます。

#### 1) 血液の組成

体重	全血液 8%	血漿 55%	水 91.5
			蛋白質 7%
			{ アルブミン 54%、 グロブリン 38%、 フィブリノゲン 7%
			その他 1.5%
細胞成分 45%	赤血球 480 万～540 万/ $\mu$ l		
	白血球 5,000～10,000/ $\mu$ l		
	血小板 150,000～400,000/ $\mu$ l		
その他の組織・ 体液 92%			

血液の凝固には沢山の因子がかかわりますが、フィブリノゲン、血小板は凝固に関係する主な因子です。

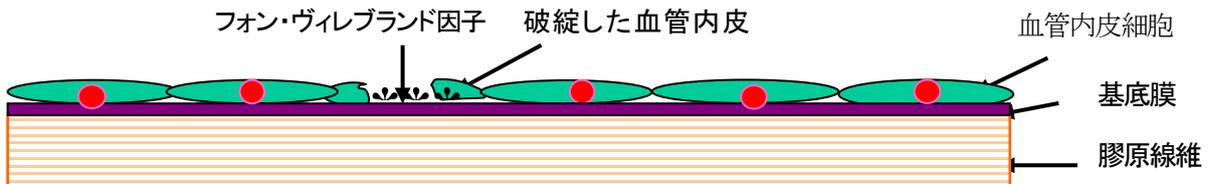
この内容は遺伝相談に代わるものではありません。

## 遺 伝 の は な し 14.

### 2. 止血

血管が損傷を受けたとき、止血がおこるには1)血管の<sup>れん</sup>攣縮(収縮)、2)血小板血栓の形成、3)血液凝固の過程がおこります。

#### 1) 一次止血



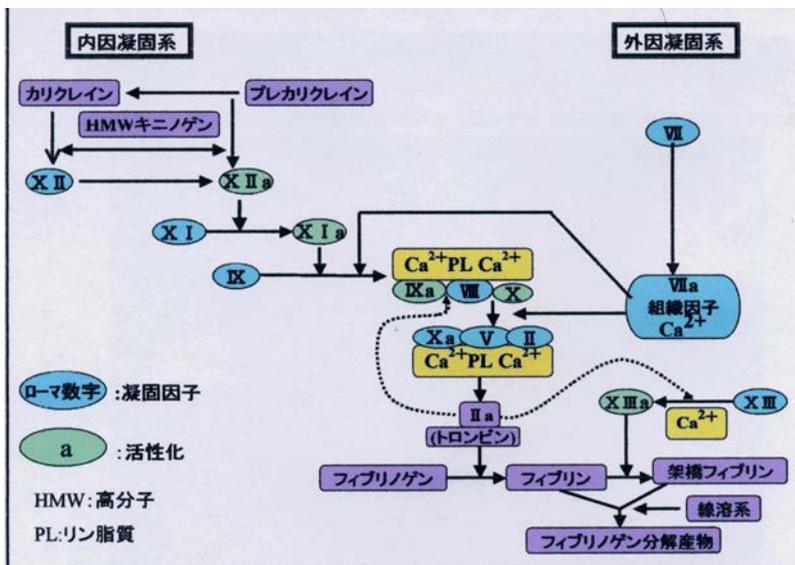
血管は内皮細胞、基底膜、結合織からできており、血管が損傷すると血管内皮細胞が損傷し、ここにあるフォン・ヴィレブランド因子と結合織にある膠原線維が反応して血小板を付着(粘着)させ、さらに血小板どうしが凝集して、血小板血栓を形成します。これが一次止血です。

#### 2) 二次止血

引き続いて、血漿の中にあるいろいろな凝固因子が働いてフィブリン(繊維素)が形成され、血球・血小板・血漿タンパク質などからなる二次血栓が形成されます。

### 3. 血液凝固

#### 血液凝固の機序



血液が凝固するには多くの因子に関わり、この中のどれか一つが欠けても、血液は凝固しなく(凝固しにくく)なります。

この内容は遺伝相談に代わるものではありません。

## 遺 伝 の は な し 14.

### 4. 出血性素因に関する検査

#### 1) 検査の種類

出血性素因を検査するには、次のような方法があります。

(1)血小板数、(2)出血時間、(3)凝固時間、(4)毛細管抵抗、(5)プロトロンビン時間、(6)部分トロンボプラスチン時間、(7)トロンビン時間、(8)フィブリノゲン量、(9)凝固因子活性、(10)血中抗凝固因子など。

このうち、出血時間に関係する因子には、①毛細血管、②血小板数、③血小板の機能、④フォン・ヴィレブランド因子などがあり、凝固時間に関係する因子には、①血漿中の凝固因子の何かが欠乏しているか、②抗凝固因子が増加しているか、があります。

また、プロトロンビン時間が正常であれば、フィブリノゲン、プロトロンビン、第V因子、第X因子、第VII因子の異常は除外されます。

この内容は遺伝相談に代わるものではありません。

## 遺 伝 の は な し 14.

### 5. 血液凝固の因子と遺伝

血液の凝固には I から XIII の凝固因子と、他の複数の因子の関与することが知られています。これらの因子とその染色体上の位置、遺伝様式を表に記します。

凝固の因子		染色体	遺伝
I	フィブリノゲン(無フィブリノゲン血症) (異常フィブリノゲン血症)	4q28	AR,AD
II	プロトロンビン	11p11-q12	AR
III	トロンボプラスチン		
IV	カルシウムイオン		
V	プロアクセレリン	1q23	AR
VII	プロコンバーチン	13q34	AR
VIII	抗血友病因子(血友病 A)	Xq28,	XR
IX	クリスマス因子(血友病 B)	Xq27.1	XR
X	スチュアート因子	13q34	AR
X I	血漿トロンボプラスチン前駆物質(PTA)	4q35	AR
X II	ハーゲマン因子	5q33-qter	AR
X III	フィブリン安定化因子	6p23, 1q31-q32.1	AR
フォン・ヴィレブランド因子	フォン・ヴィレブランド病	12pter-p12	AD(AR)
血小板膜糖蛋白異常症	Bernard-Soulier 症候群	q21-q23	AR
	Glanzmann 血小板無力症	17pter-p12	AR
	高分子キニノゲン	3q26-qter	AR
	プレカリクレイン欠乏	4q35	AR

VIは欠番

AR：常染色体劣性遺伝

AD：常染色体優性遺伝

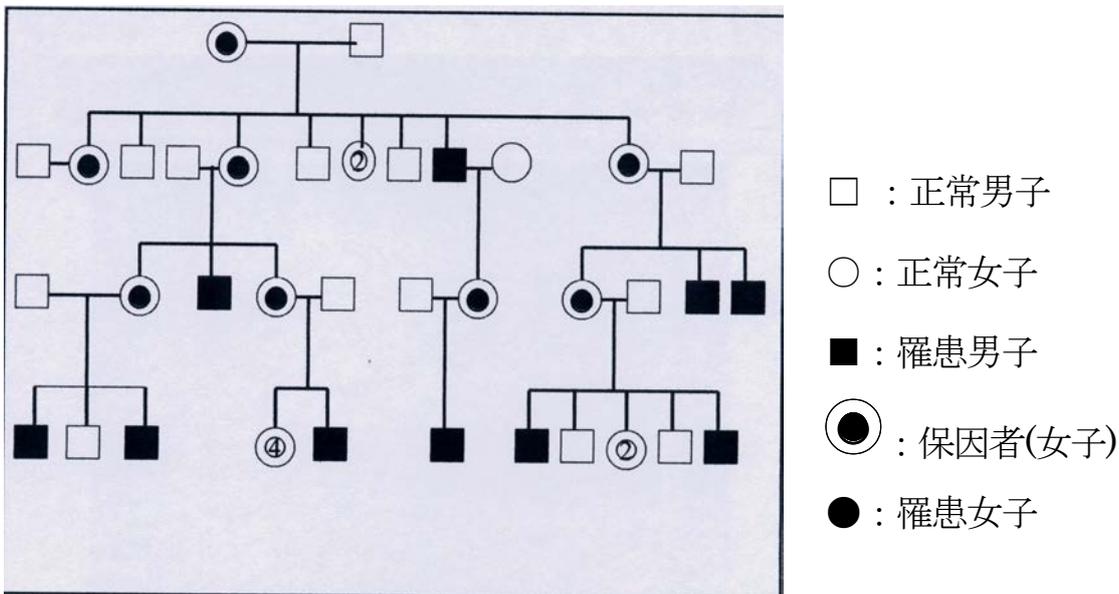
XR：X連鎖劣性遺伝

この内容は遺伝相談に代わるものではありません。

## 遺 伝 の は な し 14.

### 6. 血友病

遺伝といえばメンデル(1822-1884)を思い出しますが、歴史的にはある宗教に「その男子の兄 2 人に出血傾向があれば、その子の割礼を免除する」という規定があり、経験的に出血傾向という体質が遺伝によって伝わるということが分かっていたと考えられます。



これは有名な血友病の家系図です。一見して血友病発病者である■が多いことがわかります。●は一人もいません。■は ◎ (保因者である母親) から生まれていることもわかります。

血友病には第Ⅷ因子の欠乏する血友病 A (男性 1 万人に 1 人) と、第Ⅸ因子の欠乏する血友病 B (男性 10 万人に 2 人) と、があります。ともに X 連鎖劣性遺伝をします。

後天性血友病は第Ⅷ因子の遺伝子は正常で、第Ⅷ因子に対する自己抗体が産生されて起こる疾患で 100 万人に 1 人程度と稀で、高齢者に多いとされています。

この内容は遺伝相談に代わるものではありません。

## 遺 伝 の は な し 14.

### 1) 症状

関節内出血、筋肉出血、皮下血腫、鼻出血、消化管出血、抜歯後出血、手術後出血、時に頭蓋内出血などがみられます。

新生児期は少ないようですが、分娩時の頭蓋内出血や頭血腫が稀にあります。

### 2) 血友病の診断

#### (1) 血液学的診断

第Ⅷ(Ⅸ)因子活性値が40%以下であれば、血友病A(B)の可能性が考えられます。

	正 常	患 者
第Ⅷ(Ⅸ)因子活性値	50～150%	<40%

血友病重症度の判定

さらに、活性値によって重症度が分類できます。

	重症	中等症	軽症
第Ⅷ(Ⅸ)因子活性値	<1%	1～5%	5～40%

#### (2) 鑑別診断

血友病 B、フォン・ヴィレブランド病、その他の凝固因子欠乏症。

後天性血友病

この内容は遺伝相談に代わるものではありません。

## 遺 伝 の は な し 14.

### (3) 遺伝子診断

1980 年代に血友病の遺伝子診断が可能となりました。当初は、非常に大雑把な患者の病因遺伝子異常の検索と、保因者診断や出生前診断が行なわれましたが、現在、遺伝子解析は簡便かつ迅速なものとなりました。

#### ① 第Ⅷ因子遺伝子(血友病 A)

第Ⅷ因子遺伝子(F8)は X 染色体の長腕(Xq28)にあります。X 染色体の約 0.1%に相当する非常に大きな遺伝子です。F8 の異常は点変異、欠失、挿入などあり、血友病 A となります。特徴的なものは重症型の約 40%にみられる逆位です

(<http://europium.csc.mrcac.uk/>)。

#### ② 第Ⅸ因子遺伝子(血友病 B)

第Ⅸ因子遺伝子(F9)は X 染色体の長腕(Xq27.1)にあります。F9 の異常も点変異、欠失、挿入などあり、血友病 B となります。点変異が最も多いです。

(<http://www.kcl.ac.uk/ip/petergreen/haemBdatabase.html>)。

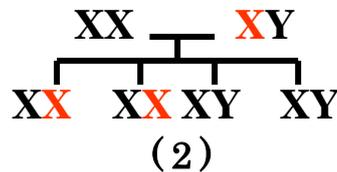
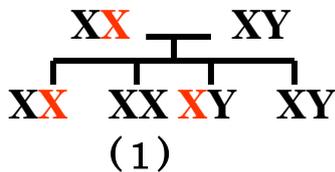
### 3) 治療

血漿由来の高純度精製第Ⅷ(Ⅸ)因子製剤、リコンビナント第Ⅷ因子製剤が用いられます。

この内容は遺伝相談に代わるものではありません。

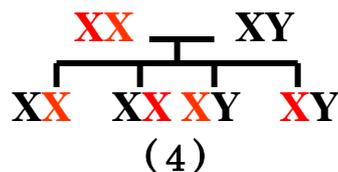
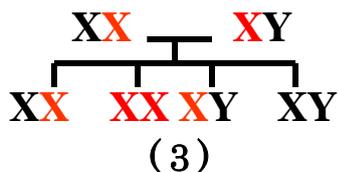
## 遺 伝 の は な し 14.

4) 遺伝：X連鎖劣性遺伝をします。XXはヘテロ接合、XYはヘミ接合です（男性はXYとXが1つなので、ヘミ接合といいます）。



(1) X連鎖劣性遺伝をするとき、母親が保因者であれば息子の半数に原因遺伝子が伝わりヘミ接合で発病、娘の半数には原因遺伝子が伝わり保因者となります。

(2) 父親が患者で原因遺伝子をもち、母親が健常で原因遺伝子をもたなければ、娘は全員保因者、息子には原因遺伝子は伝わりません。



(3) 父親が患者で原因遺伝子をもち、母親が保因者であれば、娘の半数は保因者、半数は原因遺伝子をホモ接合にもち発病(女性血友病)。息子の半数はヘミ接合で発病、半数は原因遺伝子をもちません。

(4) 父親が原因遺伝子をもたず、母親がホモ接合で発病(女性血友病)のときは、娘は全員保因者、息子は全員がヘミ接合で発病となります。

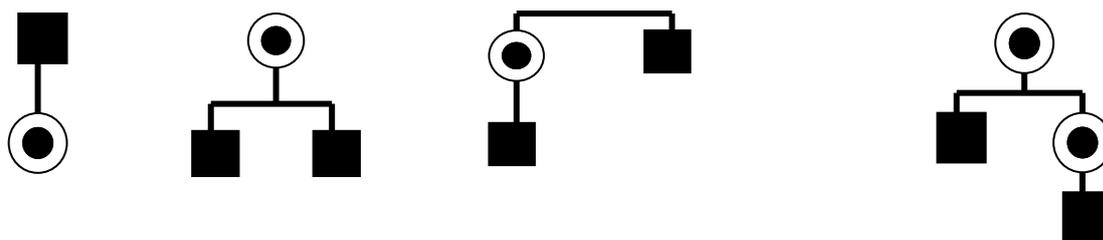
この内容は遺伝相談に代わるものではありません。

## 遺 伝 の は な し 14.

### 5) 保因者

(1) 保因者：原因遺伝子を1つもっているが、正常と全く、あるいはほとんど変わらない者をいい、次のように分類されます。

a) 確定保因者(Definite carrier)：家系図のみで保因者診断が可能。



患者の娘

患者 2 人以上  
をもつ母親

患児 1 人と同一家系に  
別の患者のいる母親

患児と患児をもつ  
娘の母親

b) 可能保因者(Probable carrier)

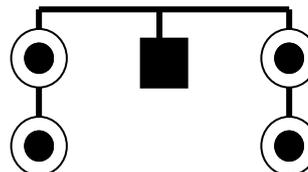
(突然変異で患者を生んだ可能性あり)



患者 1 人の母親

c) 潜在保因者(Possible carrier)

(保因者である確率は 50%、またはそれ以下)



患者の姉妹は $\leq 50\%$ 、その娘は $\leq 25\%$

### (2) 保因者がもつ問題

- ① 保因者は女性で、原因遺伝子をヘテロ接合にもちます。
- ② 原因遺伝子をもつ X 染色体の不活化\*はランダムにおこります。
- ③ 正常の X 染色体の不活化もランダムにおこります。

この結果、血友病 A の保因者の約半数は第 VIII 因子活性が 50%未満ですが、ごく稀には、正常 X 染色体への極端な\*不活化の場合、第 VIII 因子活性が数%ということになり、現に出血症状があると女性血友病と診断されます。

\*不活化：女性の 2 本ある XX 染色体のどちらか 1 本が活動していないこと。

この内容は遺伝相談に代わるものではありません。

## 遺 伝 の は な し 14.

### 7. 保因者診断

#### 1) 凝血学的診断

- a) 第Ⅷ因子活性の測定：健常者の 50%前後に低下していることが多い。
- b) 第Ⅷ因子／フォン・ヴィレブランド因子<0.5。(妊娠中は両因子量は増加するが、その比は変化しない)

#### 2) 遺伝子診断

- a) DNA 多型マーカーを用いた間接的診断
- b) 直接的診断：逆位、欠失、挿入、点変異などの第Ⅷ(Ⅸ)因子遺伝子の異常があらかじめ明らかな家系では可能です。

### 8. 胎児診断

十分な遺伝カウンセリングを行なった上、限られた症例で、かつ一定の条件下でのみ行なわれます。

#### 1) 診断の方法

超音波診断、羊水診断、絨毛診断、胎児血液などがあります。

**2) 検査時期** (1) 絨毛採取(9～11 週) (2) 羊水採取(16～20 週) (3) 胎児血液  
(妊娠 18～21 週)

#### 3) 検査方法

(1) DNA 診断

(2) 第Ⅷ、第Ⅸ因子活性値の測定

妊娠 18～21 週に、胎児の臍帯または肝から採血し、測定します。

正常胎児血漿第Ⅷ(Ⅸ)因子活性値

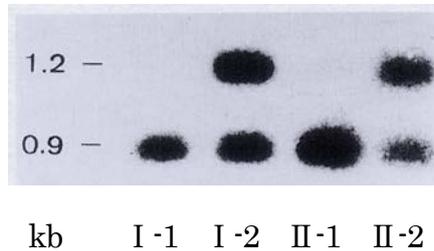
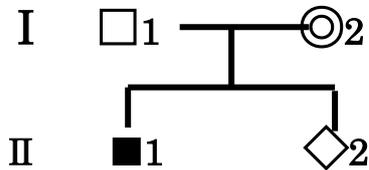
	第Ⅷ因子活性	第Ⅸ因子活性
妊娠 20 週前後	健康成人の 30～50%	3～10%

この内容は遺伝相談に代わるものではありません。

## 遺 伝 の は な し 14

### 4) DNA 診断の実際(保因者診断、胎児診断)

#### (1) Southern blot 法による

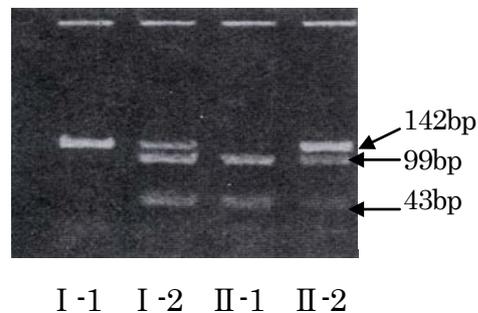
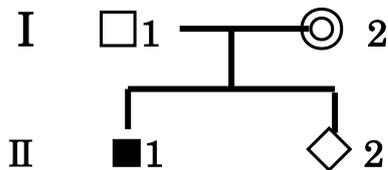


I-1、I-2 の夫婦の第 1 子(II-1)が重症血友病。Bcl I/RFLP 分析。

妊婦(I-2)は 1.2kb と 0.9kb のバンドをもつヘテロ接合体で、患児(II-1)と父親(I-1)はともに 0.9kb のバンドをもつ。これより、0.9kb バンドが原因遺伝子に関連している。

胎児(II-2)は 1.2kb(母親由来)と 0.9kb(父親由来)のヘテロ接合体であるから、非保因者女性となります。(奈良県立医科大学 吉岡 章)

#### (2) PCR 法による



第 1 子(II-1)が重症血友病の夫婦 (I-1、I-2)。Bcl I/RFLP 分析。

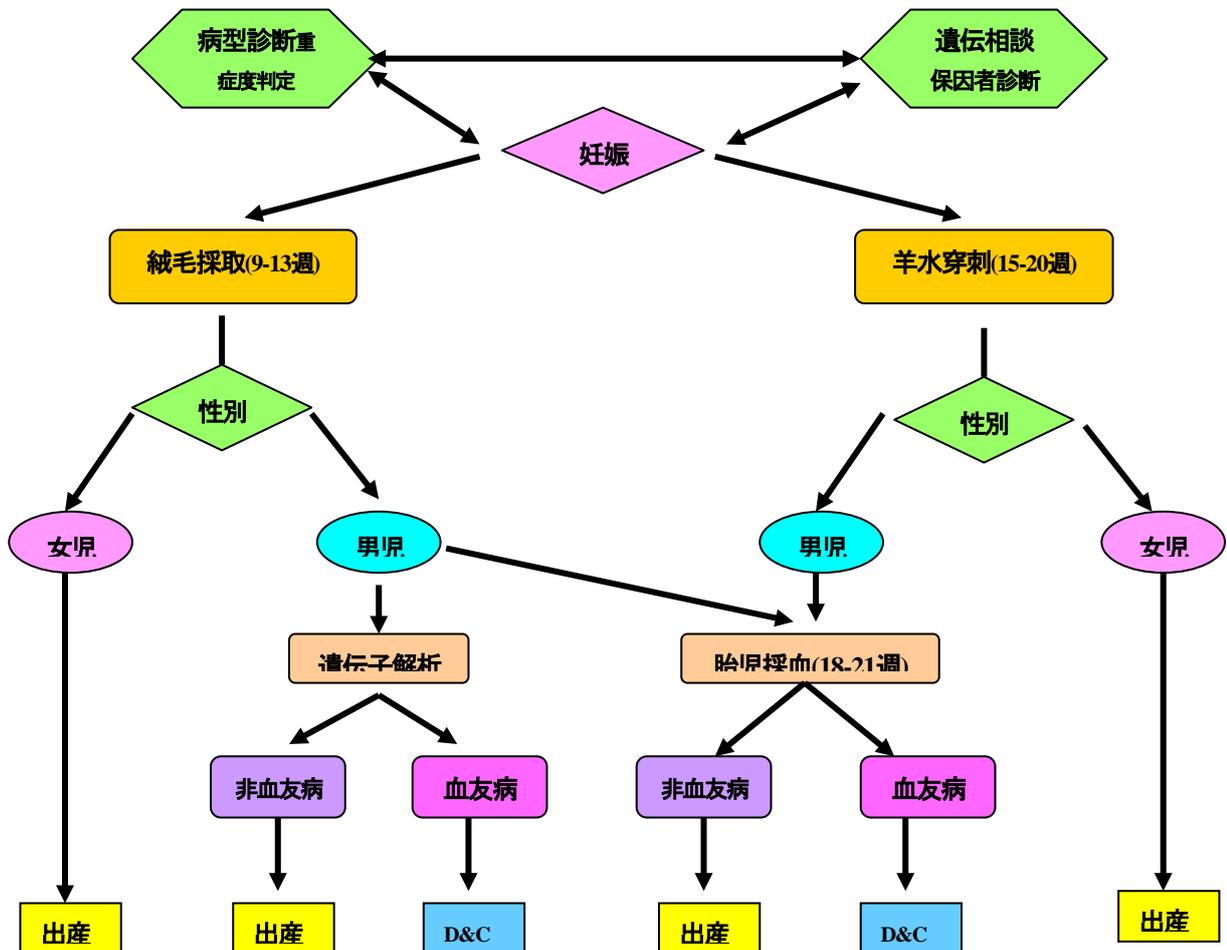
妊婦(I-2)は 142bp と 99bp+43bp のバンドをもつヘテロ接合体で、患児(II-1)は 99bp+43bp のバンドを示し、このバンドが血友病 A に関連している。父親(I-1)は 142bp のバンドをもちます。

胎児(II-2)は 142bp(父親由来)と 99+43bp(母親由来)のヘテロ接合体であるから、保因者女性です。(奈良県立医科大学 吉岡 章)

この内容は遺伝相談に代わるものではありません。

## 遺 伝 の は な し 14.

### 9.出生前診断システム



(奈良県立医科大学 吉岡 章)

軽症患者；自発性出血はほとんどなく、発症年齢も高いことから出生前診断の適応とはなりません。

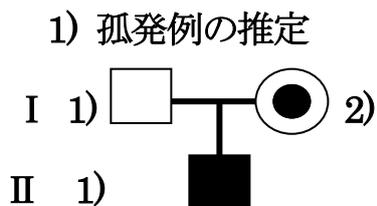
変異病型； 第Ⅷ(Ⅸ)因子抗原量は正常値を示すので、胎児血漿中の第Ⅷ(Ⅸ)因子抗原量は診断根拠となりません。

この内容は遺伝相談に代わるものではありません。

## 遺 伝 の は な し 14.

### 10. 遺伝相談(15 ページ参照)

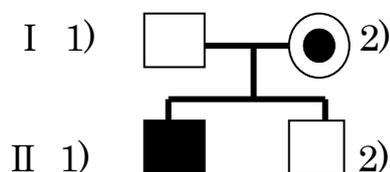
ある家族内で1人だけ発症している場合(孤発例)、単純に考えると、母親は保因者ですが、発症者は突然変異かもしれません。また、その者の同胞に健常者が多いほど、その母親が保因者である可能性は低くなります(再発率も低くなります)。



	I 2)が保因者	I 2)が非保因者
事前確率	$12\mu$	$1-12\mu=1$
条件確率	$1/2$	$\mu$
結合確率	$6\mu$	$\mu$
事後確率	$6\mu / 6\mu + \mu = 6/7$	$\mu / 6\mu + \mu = 1/7$

II 1)は孤発例です。母親 I 2)は保因者か、あるいは非保因者です。I 2)が保因者である事前確率を  $12\mu$  ( $\mu$  : 突然変異率。変異率の男女比を 3.0、生物学的適応度を 0.3)と仮定すると、表から I 2)が保因者である確率は  $6/7$  と計算されます。

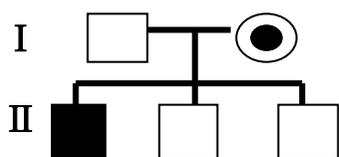
### 2) 健常な同胞が1人いる孤発例



	I 2)が保因者	I 2)が非保因者
事前確率	$12\mu$	$1-12\mu=1$
条件確率	$1/2$	$\mu$
II 2)が保因者	$1/2$	$1$
結合確率	$12\mu \times 1/2 \times 1/2 = 3\mu$	$\mu$
事後確率	$3\mu / 3\mu + \mu = 3/4$	$\mu / 3\mu + \mu = 1/4$

孤発例に健常な同胞が一人いれば、母親が保因者である確率は  $3/4$ 。

### 3) 健常な同胞が2人いる孤発例



	I 2)が保因者	I 2)が非保因者
事前確率	$12\mu$	$1-12\mu=1$
条件確率	$1/2$	$\mu$
II 二人保因者	$(1/2)^2$	$(1)^2$
結合確率	$12\mu \times 1/2 \times (1/2)^2 = 3\mu/2$	$\mu$
事後確率	$3\mu/2 / 3\mu/2 + \mu = 3/5$	$\mu / 3\mu/2 + \mu = 2/5$

健常な同胞が2人いれば、母親が保因者である確率は  $3/5$  となります。

この内容は遺伝相談に代わるものではありません。

## 遺 伝 の は な し 14.

### 11. 血友病 A 以外の出血性疾患

#### 1) 血友病 B

第IX因子活性の低下による。X連鎖劣性遺伝

#### 2) フォン・ヴィレブランド病

フォン・ヴィレブランド因子(VWF)の減少・異常が主因で、その結果、第VIII因子も低下します。1型、2A型、2B型、2N型、3型等に分類され、常染色体優性遺伝(70~90%)、一部は常染色体劣性遺伝をします。

#### 3) 遺伝性血小板機能異常症

遺伝子の異常から、血小板の機能異常あるいは減少が原因となる疾患があります。

	疾 患	遺 伝
機 能 異 常	血小板無力症	AR
	Bernard-Soulier 症候群	AR
	Hermansky-Pudlak 症候群	AR
	Storage pool 病	AD
減 少	Wiscott-Aldrich 症候群	XR
	May-Hegglin 症候群	AD
	Bernard-Soulier 症候群	AR

AR : 常染色体劣性遺伝

AD : 常染色体優性遺伝

XR : X連鎖劣性遺伝

#### 4) 後天性血友病

もちろん、遺伝性ではなく、第VIII因子の遺伝子も正常です。後天的に第VIII因子に対する自己抗体が作られ、第VIII因子の働きが阻害されることによって起こります。

症状は大量皮下出血、関節・筋肉出血、歯肉出血など血友病 A と同様です。

約 100 万人に 1 人いて、高齢者に多いです。

治療が可能で、再発は稀です。

この内容は遺伝相談に代わるものではありません。

## 遺 伝 の は な し 14.

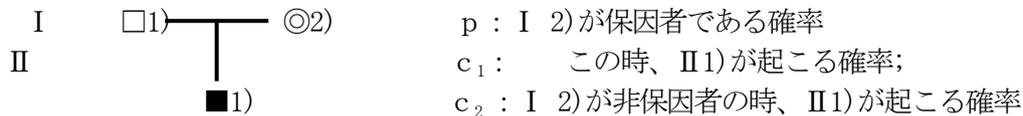
参考：ベイズの定理：

ある確率でおこる事柄(事前確率)が、引き続いて起こる現象(条件確率)によって、事前確率の値が変化します。これをベイズの定理といいます。

例)

1. A, B 2つの壺があり、Aの中には赤い玉が1つ、白い玉が1つあります。Bの中には白い玉が2つ入っています。袋の中にはA, B どちらかの壺が入っています。(事前確率：1/2)
2. 袋から1つ玉を取り出したとき、赤い玉なら袋の中にあるのは壺Aです。白い玉が出たときは、A, B どちらかの壺ですから、それぞれ1/2の確率です(条件確率：1/2)。
3. 玉を元に戻して、1つ取り出します。
4. 赤い玉が出れば、袋の中の壺はAです。白い玉が出れば、袋の中はBである確率は高くなります。
5. 何回も繰り返したとき、赤い玉がでれば、その時点で壺はAと確定しますが、白い玉が続けて出るたびに、袋の中は壺Bである確率が高くなります。

ベイズの定理による保因者の確率の推定は次のようになります。



とすると、次の表ができます。

	I 2)が保因者	I 2)が非保因者
事前確率	p	1-p
条件確率	c <sub>1</sub>	c <sub>2</sub>
結合確率	P × c <sub>1</sub>	(1-p) × c <sub>2</sub>
事後確率	$P \times c_1 / (p \times c_1 + (1-p) \times c_2)$	$(1-p) \times c_2 / (p \times c_1 + (1-p) \times c_2)$

I 2) が保因者である確率が p であったものが、条件確率 c<sub>1</sub> が起こることによって、 $p \times c_1 / (p \times c_1 + (1-p) \times c_2)$  の事後確率に変わったこととなります。