
血友病医療の ガイドライン

GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF HEMOPHILIA

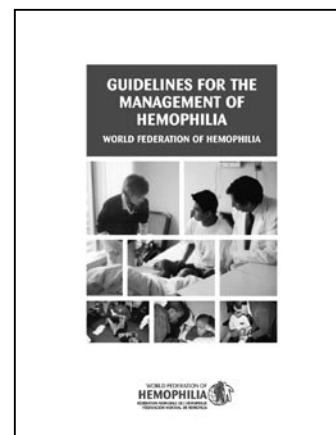
世界血友病連盟
WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA

翻訳／長尾 大

謝辞

本冊子は世界血友病連盟（WFH）が英語で出版した原本を日本赤十字社が許可を得て翻訳し発行したものである。
（日本語版は右記で閲覧可能、<http://www.pfc.jrc.or.jp>）

Published by the World Federation of Hemophilia
©World Federation of Hemophilia, 2005



▲オリジナルテキスト（原本）

The WFH encourages redistribution of its publications for educational purposes by not-for-profit hemophilia organizations. For permission to reproduce or translate this document, please contact the Communications Department at the address below.

This publication is accessible from the World Federation of Hemophilia's Web site at www.wfh.org. Additional copies are also available from the WFH at:

World Federation of Hemophilia

1425 RenéLévesque Boulevard West, Suite 1010
Montréal, Québec H3G 1T7
CANADA
Tel.: (514) 875-7944
Fax: (514) 875-8916
E-mail: wfh@wfh.org
Internet: www.wfh.org

The World Federation of Hemophilia does not endorse particular treatment products or manufacturers; any reference to a product name is not an endorsement by the WFH. The World Federation of Hemophilia does not engage in the practice of medicine and under no circumstances recommends particular treatment for specific individuals. Dose schedules and other treatment regimes are continually revised and new side-effects recognized. These guidelines are intended to help develop basic standards of care for the management of hemophilia and do not replace the advice of a medical advisor and/or product insert information. Any treatment must be designed according to the needs of the individual and the resources available.

序文	8
第1章 血友病医療全般について	9
血友病って何？	9
血友病の診断	9
血友病の出血症状	10
出血部位	10
出血症状の部位別頻度	10
関節出血の部位別頻度	10
血友病に慢性的に見られる合併症	10
保因者	11
包括医療	11
包括医療チーム	11
包括医療チームの機能	12
家族	12
血友病の治療	13
原則	13
出血時の対応	13
補助的治療法	14
家庭治療	14
定期的補充療法（予防投与）	15
外科的手術	15
インヒビター（抗体）	16
・インヒビター症例の出血治療	16
・血友病B インヒビター症例におけるアレルギー反応	16
・免疫寛容導入療法 (ITI 療法)	17
・新しい濃縮製剤に変更する患者	17
遺伝相談 / 出生前診断	17
血友病児（またはその可能性のある児）の出生	18
予防接種	18
心理的社会的問題	18
日常生活	19
・血友病患者に対して	19

・家族に対して	19
・地域社会に対して	20
歯科治療	20
治療結果の追跡調査	21
血友病とスポーツ	21
第2章 検査診断	22
はじめに	22
凝固検査の知識と専門的技術	22
診断の原則	22
技術的側面	22
・血液検体を採取するときの患者の準備	22
・血液検体の採取	22
・凝固完了点の判定	23
スクリーニング検査	23
補正（混合）試験	23
凝固因子の定量	24
職員の研修	24
正しい器具と試薬を使用すること	25
検査器具	25
検査試薬	25
精度保証	25
外部精度管理プログラム (EQAS)	26
基準検体と標準物質	26
第3章 血友病における骨筋肉系合併症	27
はじめに	27
急性関節出血	27
関節穿刺・吸引	28
筋肉内血腫	28
慢性関節出血	29
慢性滑膜炎	29
滑膜切除術	29

慢性血友病性関節症	30
血友病性偽腫瘍	31
骨折	31

第4章 凝固因子濃縮製剤及び他の薬剤の選択

凝固因子濃縮製剤	33
補充療法用製剤の選択	34
・純度	34
・ウイルス不活化・除去	35
・血漿由来製剤対リコンビナント製剤	35
クリオプレシピテート	35
新鮮凍結血漿・乏クリオ血漿	36
他の薬剤の使用	36
デスマプレシン (DDAVP)	36
トラネキサム酸	37
アミノカプロン酸	38

第5章 出血症状の治療

出血治療の基本原則	40
血友病 A(第Ⅷ因子欠乏症)の治療	40
第Ⅷ因子濃縮製剤	40
クリオプレシピテート・新鮮凍結血漿	41
デスマプレシン (DDAVP)	41
血友病 B(第Ⅸ因子欠乏症)の治療	41
第Ⅸ因子濃縮製剤	41
新鮮凍結血漿 (FFP)	42
抗線溶剤	43
個々の出血症状の治療	43
関節出血	43
筋肉出血	43
腸腰筋出血	43
中枢神経系の出血・頭部外傷	43
のど・頸部の出血	44
急性消化管出血	44
腹腔内急性出血	44

眼の外傷・出血	44
腎出血（血尿）	45
口腔内出血	45
鼻出血	45
軟部組織出血	45
切り傷・擦り傷	46
その他の治療方法	46
歯科的治療	46
外科的手術	46
比較的侵襲の小さな処置	47
凝固因子製剤に対するアレルギー反応	47
第6章 血漿中凝固因子レベルと投与期間	48
参考文献	50

序 文

血友病に対する効果的治療が始まってから、既に 30 年以上の月日が経過している。しかしながら、まだまだ数多くの事柄が未解決のまま残されている。特に、いろいろな出血症状に対する補充療法における凝固因子製剤の投与量と投与期間、免疫寛容導入療法、外科的予防治療、などは未解決の問題である。

血友病医療を構築し始めたばかりの国々は、適切な血友病医療を保証する標準的プロトコールを持っていないことが多い。世界血友病連盟（以下 WFH）が世界中の血友病患者のケアを改善するための活動を展開して行くにつれて、経済的バックアップが限られている国々でもケアの基本的レベルを保証するような、標準的ガイドラインを要望する声がますます高くなってきた。

しかし、普遍的視野に立った血友病医療ガイドラインが存在しなかったため、このようなガイドラインを作製するために、WFH は 2003 年に作業部会を立ち上げた。Paul Giangrande, Man Chiu Poon, Mary Chua, Angus McCraw, Jerome Wiedel, Alok Srivastava（座長）により構成されたこの部会が、WFH 本部の Elizabeth Myles の編集協力を得て、この文書をまとめた。

現在血友病医療に使われているプロトコールも、必ずしも正確な科学的根拠に基づいているとは言えないので、本書に含まれる情報も主に、以下に示すいくつかの血友病センターや国から出版されたガイドラインから採用したものである。すなわち、Hemophilia of Georgia (USA), the Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada, the National Hemophilia Foundation (USA), Italian Association of Hemophilia Centres, Hemophilia Federation, India, ならびに the South African Hemophilia Foundation である。また、WFH の国際血友病研修センター (IHTC) ならびに WFH 関連センターの責任者のご意見も伺った。本ガイドラインは、これら数多くの医師たちのご意見を取り入れているが、さらなるコメントを頂くことができれば幸いである。血友病医療に異なった新たな証拠が出てくれば、このガイドラインを必要に応じて更新し改訂する予定である。このガイドラインの目的は、血友病患者のケアをこれから確立しようとしている血友病センターのために、プロトコールを提供することである。しかしこれは、既に確立している血友病センターにも、ケアを標準化する上で役に立つかもしれない。WFH は、このガイドラインが、血友病医療にあまり詳しくない人々の助けになると同時に、科学的根拠に基づいた医療が可能になるまでの間、世界中の血友病患者のケアが均一化されるための小さな一歩となることを願っている。

Alok Srivastava, MD. WFH 治療ガイドライン作業部会

第1章 血友病医療全般について

血友病って何？

- ・血友病は X 連鎖遺伝形式を示す先天性出血素因であり、約 10,000 人の出生に 1 人生まれる。
- ・血友病の原因は、血液凝固第Ⅷ因子 (FⅧ) (血友病 A) または第Ⅸ因子 (FⅨ) (血友病 B) の欠乏である。これは凝固因子遺伝子の変異による。
- ・世界中の患者数は約 400,000 人と推定される。
- ・血友病 A は血友病 B より多く、全体の 80 ~ 85% を占める。
- ・血友病患者の寿命は、現在行われている適切な治療を受けることができれば、正常人と同等である。

血友病の診断

正確な診断が重要であり、効果的医療を行うには必須である。

以下に挙げるような病歴があれば、血友病を考える必要がある：

- ・幼小児に見られる打ち身・青アザ
- ・自然出血 (特に、関節出血と軟部組織出血)
- ・外傷や手術後の異常出血

出血症状は一生続くものであるが、重症型であっても一部の患児は、歩き始めて自分の世界を探検し始める 1 歳ごろあるいはそれを過ぎるまで、出血症状を示さないこともある。軽症血友病患者は、外傷や手術を経験しなければ、異常出血を示さないかもしれない。

- ・出血症状の家族歴のあることが多い。血友病は通常、母方の男性に見られる。しかし、第Ⅷ因子遺伝子も第Ⅸ因子遺伝子も、新しい突然変異を起こすことがあり、患者の約 1/3 は家族歴を持たないであろう。
- ・活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) を用いたスクリーニング検査は、重症・中等症例では延長する。しかし、軽症例では延長しないこともありうる。確定診断は、第Ⅷ因子あるいは第Ⅸ因子が欠乏していることの証明である。
- ・次の表に示したように、血友病における出血症状の重症度は、欠乏している凝固因子のレベルと通常は良く相関する。

重症度	凝固因子レベル %活性 (IU/ mL)	出血症状
重症	< 1% (< 0.01)	自然出血、特に関節・筋肉出血
中等症	1% ~ 5% (0.01 ~ 0.05)	時に自然出血、外傷や手術で異常出血
軽症	5% ~ 40% (0.05 ~ 0.40)	大きな外傷や手術で異常出血

血友病の出血症状

[出血部位]

重症出血

- ・ 関節（関節出血）
- ・ 筋肉 / 軟部組織
- ・ 口腔 / 歯肉 / 鼻
- ・ 血尿

生命に係わる出血

- ・ 中枢神経系 (CNS)
- ・ 消化管 (GI)
- ・ 頸部 / のど
- ・ 大きな外傷

[出血症状の部位別頻度]

- ・ 関節出血：70%～80%
- ・ 筋肉 / 軟部組織：10%～20%
- ・ 他の大きな出血：5%～10%
- ・ 中枢神経系出血：<5%

[関節出血の部位別頻度]

- ・ 膝関節：45%
- ・ 肘関節：30%
- ・ 足関節：15%
- ・ 肩関節：3%
- ・ 手関節：3%
- ・ 股関節：2%
- ・ その他：2%

血友病に慢性的に見られる合併症

- ・ 骨 / 筋肉系の合併症：
 - 慢性血友病性関節症
 - 慢性滑膜炎
 - 変形性関節症
 - 関節拘縮
 - 血友病性偽腫瘍（軟部組織と骨）
 - 骨折
- ・ 第Ⅷ因子 / 第Ⅸ因子に対するインヒビター（抗体）；
- ・ 血友病患者に関係する輸血関連感染症：
 - ヒト免疫不全ウイルス (HIV)
 - B型肝炎ウイルス (HBV)
 - C型肝炎ウイルス (HCV)
 - A型肝炎ウイルス (HAV)
 - ヒトパルボウイルスB19
 - その他

保因者

X連鎖遺伝性疾患であり、通常は男性に現れ、女性は保因者になりうる。

- ほとんどの保因者は無症状である。
- 保因者の凝固因子レベルが軽症血友病患者程度に低くなっていることもたまにあるが、extreme lyonization（正常 X 染色体のほとんどすべてが不活化される）によって、重症や中等症レベルになることは稀である。
- 保因者の凝固因子レベルが血友病患者と同程度であれば、そのレベルに応じた出血症状を呈しうる。特に、外傷や手術のときなどに異常出血が起こりうる。
- 凝固因子レベルが 30%未満の保因者には、月経過多がよく見られる。避妊用のピルや抗線溶剤は両方とも、月経過多に効果がある。
- これらの保因者は、血友病患者といってもよく、その程度に応じて治療をすべきである。
- 血友病患者の母・姉妹・娘たちは、凝固因子レベルを検査すべきである。特に、手術などの侵襲を加えるときや何か症状のあるときには必要である。

包括医療

血友病は比較的稀な疾患であるが、診断や治療には複雑な側面がある。従って、これらの患者、特に重症型患者を巡る最善の医療には、急性出血の治療や予防のみならず、それ以上のものが必要である。

健康と生活の質（QOL）を改善するために重要な点は：

- 出血の予防
- 関節や筋肉の障害あるいは他の出血後遺症に対する長期的医療
- 治療に伴う合併症に対する医療、例えば：
 - インヒビターの出現
 - 血液製剤を通じて感染した、長期的医療を要するウイルス感染症

このような医療目標に到達するには、各種専門家が構成する医療チームによる包括医療が必要である。

[包括医療チーム]

血友病患者は以下に示すようなメンバーが中心となる、包括医療センターで医療を受けるのが理想である：

- 血液科医師
- ナースコーディネーター（血友病専門看護師）
- 理学療法士
- ソーシャルワーカー（社会福祉士）

これらのメンバーは、出血傾向の治療について、専門的知識・技術・経験を持っていないとてはならない。彼らは、以下に掲げる支援組織と協力する必要がある：

- 凝固因子の定量とインヒビターの検出ができる検査機関
- 血漿由来またはリコンビナントの凝固因子濃縮製剤
- 凝固因子濃縮製剤が入手困難な場合、新鮮凍結血漿（FFP）またはクリオ製剤を作ることのできる血液銀行

必要に応じて意見を求めることができる専門家も用意してはならない。特に以下の人々が重要である：

- ・ 整形外科医
- ・ 物理療法専門医 / リウマチ専門医
- ・ 作業療法士
- ・ 歯科医
- ・ 遺伝学者
- ・ 肝臓専門医
- ・ 感染症専門医
- ・ 免疫学者

頻回の出血による慢性的な骨 / 筋肉障害を持つ患者が多い血友病センターでは、整形外科医は中心メンバーの一人となるべきである。患者の必要度によっては、他の専門家も中心メンバーに加わる必要がある。

[包括医療チームの機能]

- ・ 患者と家族に医療サービスを提供するか、^{あっせん} 斡旋・調整すること。
 - 患者はチームのメンバー全員と少なくとも 1 年に 1 回は (小児は 6 ヶ月ごとに) 会わなくてはならない。そして、包括的医療計画について患者と意見交換をする必要がある。
 - 小規模センターや開業医も、包括医療センターと協力して、その指導のもとに患者の日常的診療を行うことができる。特に、血友病センターから遠く離れて住んでいる患者には必要である。その際も、コミュニケーションが重要である。
- ・ 血友病患者にとって必要なことが確実に満たされるように、患者や家族 (両親、配偶者、子供、その他)、他の医療関係者、学校、職場などに教育活動を行うこと。
- ・ 現在の知識を発展させ血友病医療を改善するために研究を行うこと。各々の血友病センターの患者数には限りがあるので、良い臨床研究を行うには他の血友病センターと協力することが望ましい。
- ・ 行った治療とその長期的予後の評価 (特に、骨 / 筋肉系の機能) について記録を残すことは非常に重要である。

[家族]

血友病は生涯続くものであり、治療も高価であり、生命にかかわることもあり得るので、いろいろな面で家族の生活にも影響を及ぼしている。従って、両親、配偶者、その他の家族を教育し、支援し、患者の医療のあらゆる面で積極的に関わるようにすることが大切である。

包括医療チームは血友病患者の家族たちを支える手段を持つ必要がある。これは、以下の事柄に対処するための方法や戦略を見つけ出すことから始まるであろう。

- ・ 毎日の生活における危険や問題、特に出血の処置。
- ・ 患者の成長発達に伴う変化。
- ・ 学校教育と雇用に関する問題。
- ・ 次に生まれる子供も血友病である可能性と、利用できる選択肢。

これは、社会的支援を探し利用するとともに、教育とカウンセリングを通じて成し遂げられるものである。患者のニーズ

に十分応えるためには、家族全員が包括医療チームに参加するように励ます必要がある。

血友病の治療

[原則]

血友病医療における一般的原則は、以下の通りである

- ・ 出血の予防が最終目標である。
- ・ 出血は早期に治療しなくてはならない（可能ならば 2 時間以内）。
- ・ 家庭治療は、合併症のない軽度または中等度の出血症状のときにのみ行うものである。
- ・ 重症出血はすべて、診療所または病院で治療する必要がある。
- ・ 侵襲を伴う処置を行う前には必ず、製剤による補充療法またはデスマプレシン (DDAVP) を投与して、凝固因子を適切なレベルに上昇させる必要がある。
- ・ できる限り患者は、外傷を避けるような生活様式をとる必要がある。
- ・ 患者は、血小板機能を低下させる薬剤の使用を避けるべきである。特に、シクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) 阻害剤を除く非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)、アスピリン (ASA) などは、避ける必要がある。しかし、アセトアミノフェンなどの鎮痛剤は安全である。
- ・ 筋肉注射、難しい静脈穿刺、動脈穿刺などは避けなければならない。
- ・ 筋肉を鍛え、関節を守り、健康を増進するために、規則正しい運動を行うよう励ます必要がある。
- ・ 身体が触れ合うようなスポーツは避けるべきである。しかし、水泳や適切な変速ギアのついた自転車などは勧める必要がある。

[出血時の対応]

- ・ 急性出血の場合、出血部位を確認するための診察・検査を行い、早期に補充療法を開始すべきである。
- ・ 患者は通常、診察上所見が現れる前でも、出血の初期徴候が分かるものである—すなわち彼らは、ムズムズするような感じとか「前兆 (aura)」を経験することが多い。このような時点で補充療法を行えば、出血を初期に止めることができる。その結果、組織の障害は軽く、凝固因子製剤の使用量も少なくなる。
- ・ 血友病患者は全員、診断名、重症度、インヒビターの有無、使用血液製剤、主治医の連絡先、などを記載した証明書を身近に携帯すべきである。これで、緊急時の治療が容易になり、不要な検査を避けることができる。
- ・ 重症出血の場合、特に頭部・頸部・胸部・消化管・腹部などの出血は、生命にかかわる危険性があるので、診察・検査が済む前でも、直ちに補充療法を開始すべきである。
- ・ 十分な補充療法を行っても出血が止まらない場合は、凝固因子レベルを測定する必要がある。もしも凝固因子レベルが予想よりも低ければインヒビターをチェックする必要がある。
- ・ 軽症・中等症の血友病 A 患者では、デスマプレシン (DDAVP) の投与により、第Ⅷ因子レベルが十分に高くなる（普段の値の 2～8 倍になる）こともある。

[補助的治療法]

以下に述べる補助的治療法は、凝固因子濃縮製剤が入手できないかできにくい地域では、ことさら重要である。そしてまた、凝固因子製剤の必要量を減らすことができるかもしれない。

- RICE (rest = 安静、ice = 冷やす、compression = 圧迫、elevation = 挙上) は、筋肉や関節の出血に対する補助的治療法として重要である。すなわち、凝固因子製剤や軽症血友病でのデスマプレシンなどのように、凝固因子レベルを上昇させる治療法、に加えて行う補助的治療法である。出血している筋肉や関節は、副木を当てたり、キャストに入れたり、あるいは松葉杖や車椅子を使用したりすることにより、安静を保つことができる。冷湿布は炎症を抑えるのに有用であるが、氷を使う場合はタオルなどで包んで、氷が皮膚に直接触れないようにする必要がある。氷は約 20 分間当てて、腫脹・疼痛が軽くなるまで、4～6 時間おきに繰り返すことが勧められている。
- トラネキサム酸 (tranexamic acid) やイプシロンアミノカプロン酸 (EACA) のような抗線溶剤を 5～10 日間投与することは、鼻出血や口腔内出血のような粘膜出血の補助的治療法として有効であり、抜歯のときなどに凝固因子製剤の投与量を減らす目的で使用されている。これらの抗線溶剤は腎出血のときには避けるべきである。なぜなら、腎盂や尿管に溶けなかった血塊が詰まり、尿路結石と同じように、激痛や腎障害が起こり得るからである。また、抗線溶剤は血栓症を合併する可能性があるため、第 IX 因子製剤の一種であるプロトロンビン複合体製剤 (PCC) やインヒビター症例の止血に使われる活性化 PCC (APCC) など、同時に使用してはならない (第 4 章を参照)。
- 急性出血後や慢性関節炎において、関節の炎症を抑えるためにシクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) 阻害剤をうまく使うこともあり得る。

[家庭治療]

家庭治療を行えば、直ちに補充療法ができるので、理想的な早期治療が可能になる。家庭治療には、安全で家庭の冷蔵庫に保管され容易に溶解できる、凝固因子濃縮製剤あるいは他の凍結乾燥製剤を用いるのが一番望ましい。しかしながら、家庭用の冷凍庫を持っている患者ならば、クリオプレシピテートでも家庭治療は可能である (ちょっと難しいけれども)。もちろん、濃縮製剤を冷凍保存してはならない。

訳者注) 現在日本国内では、クリオプレシピテートを含むいわゆるクリオ製剤は製造供給されていない。

- 家庭治療は、包括医療センターが密接に指導監督する必要があり、十分な教育と実習指導の後に開始すべきである。認定のための教育プログラムを設定するのも良いだろうし、センター来院時に技術をチェックすることもできる。
- 教育すべき項目として、出血やその合併症を認識できること；凝固因子製剤の投与量の計算、溶解・準備、保存、注射；無菌操作；静脈注射の手技 (または中心静脈カテーテルの取り扱い)；記録を付けること；注射針を適切に保管し廃棄すること；こぼれた血液を適切に処理すること、などがある。
- 励まし、支援し、監督することは、家庭治療が成功するための鍵であり、教育の必要性、技術、指示の遵守などについて、定期的に再評価しなくてはならない。再認定のための教育プログラムを定期的に設定するのも良いであろう。
- 患者または両親は、日付、出血部位、投与量、使用製剤のロット番号、副作用、などを含む出血記録をつけなくてはならない。
- 良い静脈があり、十分な訓練を受けた熱心な家族がいれば、幼児期から家庭治療を始めることが可能である。学童以上では、家族の支援があれば自己注射療法を学ぶこともできる。
- 埋め込み型の注射装置 (Port-A-Cath) を使うと、注射は全く容易になるけれども、局所の感染症や血栓形成が起こりうる。従って、利害得失を考え、患者や家族とよく話し合う必要がある。

[定期的補充療法 (予防投与)]

予防投与とは、出血を予防するために定期的に凝固因子製剤を投与することであり、血友病が治癒するまでは、全ての血友病治療計画の最終目標である。

- ・ 一次定期注射 (一次予防) は、凝固因子レベルが 1%以上ある中等症の血友病患者は自然出血を起こすことは稀であり、関節の機能も比較的良好に保たれている、という観察結果から考えられたものである。凝固因子の予防的補充療法は、凝固因子レベルを常に 1%以上に保たなくても、有用であることが示されている。
- ・ 特定の関節に出血を反復する患者 (標的関節を持つ患者) は、4～8 週の短期間、二次定期注射 (二次予防) を行うことにより、出血・易出血性の悪循環を絶つことも可能である。このときにあわせて、理学療法を集中的に行ったり滑膜固定術を行ったりするのも良い。
- ・ ケガする恐れのあることを行う前には、出血を予防するために、凝固因子濃縮製剤を予防的に投与することを勧めたい。
- ・ 現在のところ、最も普通に使われている予防投与のプロトコールは、25～40IU/kg の凝固因子濃縮製剤を、血友病 A には週 3 回、血友病 B には週 2 回投与するものである。しかしながら、同じ国の中でさえも数多くの違ったプロトコールが実施されていることに注目すべきであり、何が一番望ましい方法であるかは今後の問題である。そのため現在、いくつかの異なった予防的補充療法が検討中である。
- ・ 乳幼児から始めるようなプロトコールでは、(常にではないが) しばしば静脈注射用の装置を使用する必要がある。この場合、感染症の合併を防ぐために厳密な清潔管理をしなくてはならないし、カテーテル中に血塊ができないように、補充療法を行うたびごとに、十分にカテーテルを洗い流す必要がある。このような装置に伴う危険性や不便さは、早期に予防投与を開始することにより得られる利益と相反することもある。
- ・ 現在行われている一次予防は費用が掛かるので、先進国のように血友病医療に十分な財政支援が行われている地域、あるいは発展途上国のごく少数のお金持ちの患者、のみが可能である。しかしながら、定期的補充療法 (予防投与) は、関節出血を減らし、関節機能を保ち、生活の質 (QOL) を改善することが判っている。従って、予防投与は長い目で見れば費用に見合うものである。なぜなら、悪くなってしまった関節の治療に要する、その後の高額な医療費を節約できるからである。医療費を下げ、予防投与を世界のより多くの地域に広げるためには、最低必要投与量を見つけるためにデザインされた費用対効果の研究を行う必要がある。

訳者注) 日本国内では、「定期的補充治療」あるいは「定期注射」と呼ばれ、「予防投与」という言葉は用いない。

[外科的手術]

血友病患者に予定手術を行う際に最も重要な事項を以下に示す。

- ・ 外科的処置は、血友病の経験豊富な医療チームと協力して行うべきである。
- ・ 外科的処置は、凝固因子レベルを正確にモニターできる検査室を備えた血友病センターで行うべきである。
- ・ 手術前の評価として、インヒビターのチェックも行うべきである。
- ・ 検査室や血液銀行が必要時に最高の機能を発揮できるように、外科手術は週の初めの午前中に予定すべきである。
- ・ 血友病患者の大手術を行う前に、十分量の凝固因子濃縮製剤を確保すべきである。
- ・ 凝固因子製剤の投与量と投与期間は、外科手術の種類によって異なる (48 頁の表 1 参照)。

[インヒビター (抗体)]

血友病 A 患者の 10%～15%、血友病 B 患者の 1%～3%に、凝固因子製剤による治療を困難にする、インヒビターが発生するかも知れない。従って、以下の事項を心にとめておく必要がある

- ・ インヒビター症例の大部分は、治療を開始して間もなくインヒビターを発生している—すなわち、最初の 10～20 治療日 (exposure days) 以内に発生している。
- ・ 遺伝子の欠失、逆位、ナンセンス変異、フレームシフト等々、遺伝子が大きく変異している患者達は、インヒビターをより発生しやすい。
- ・ インヒビター値が低い (< 5BU) 場合には、同じ補充療法をそのまま続けていても、インヒビターが一過性で消失することもある。
- ・ インヒビター値が 5BU 以上の患者 (high responder) では、インヒビターがずっと続く傾向にある。長期間補充療法をしなければ、インヒビター値は低下してくるが、補充療法を行えば 3～5 日後にはインヒビター値が再び上昇してくる (anamnestic response)。
- ・ 小児では、3～12 カ月ごと、あるいは 10～20 治療日ごとの、いずれか早い方で、インヒビターのスクリーニング検査を行う必要がある。成人では、臨床的に必要なときに行うべきである。
- ・ 手術の前とか、適切な治療を行っても臨床的に反応が十分でないときなどにも、インヒビターの検査を行うべきである。
- ・ Bethesda 法では、非常に低い値のインヒビターは検出できないかも知れない。しかし、凝固因子製剤を投与した後の回収率が低かったり、半減期が短かったりすることで検出できることもある。

< インヒビター症例の出血治療 >

- ・ インヒビター症例の出血治療は、インヒビター症例の治療に経験豊富な血友病センターと相談しながら行うべきであり、重症出血はすべてそのようなセンターで治療する必要がある。
- ・ 使用する製剤の選択は、インヒビター値、製剤に対する過去の反応の記録、出血部位と症状等に基づいて行う必要がある。
- ・ インヒビター値がいつも低い患者すなわちロウレスポンドー (low responder) では、大量の凝固因子製剤を投与してインヒビターを中和した上で、余分な凝固因子でもって止血を図ることもできる。
- ・ 病歴からハイレスポンドー (high responder) であるが、現在のインヒビター値は低い患者については、緊急時には、まず上記と同様に治療して、通常 3～5 日後に見られる anamnestic response でインヒビター値が上昇すれば、下記のインヒビター治療用製剤でその後の止血治療を行うこともできる。
- ・ 5BU 以上のインヒビター値の場合、大量の凝固因子製剤の持続投与以外では、インヒビターを上まわる補充療法を行うことは望み薄である。
- ・ この他、血友病インヒビター症例の止血に使われる製剤として、リコンビナント活性化第 VII 因子 (rF VII a)、プロトロンビン複合体製剤 (PCC)、PCC の活性化製剤 (APCC) すなわち FEIBA® および Autoplex®, などのいわゆるバイパス製剤がある。

< 血友病 B インヒビター症例におけるアレルギー反応 >

血友病 B のインヒビター症例には特別な面がある。すなわち、約半数近くの患者が、第 IX 因子投与により、アナフィ

ラキシーを含む重症アレルギー反応を示すことがある。このため、血友病 B の新患は、特にインヒビターを発生するリスクの高い遺伝子異常やインヒビター症例の家族歴のある患者では、第 IX 因子濃縮製剤による治療の最初の 10 ～ 20 回は、重症アレルギー反応を治療できる診療所や病院で行う必要がある。その後もアレルギー反応は起こりうるが、重症度はより低いであろう。

<免疫寛容導入療法 (ITI 療法)>

- ・血友病 A のインヒビター症例では、免疫寛容導入療法 (ITI 療法) によりしばしばインヒビターを消すことができる。しかし、いくつかの異なる方式が行われており、最善の方式決定は今後の問題である。
- ・ITI 療法以前には、インヒビター値が下がり anamnestic response が起こらないようにするために、ハイレスポンダー (high responder) への第 VIII 因子製剤の投与は避けることになっていた。しかし、ある患者は FEIBA® に含まれる、活性のない第 VIII 因子分子にも反応していた。
- ・ITI 療法における、第 VIII 因子製剤の最善の投与量と投与間隔については意見が一致していない。従って、50IU/kg 週 3 回投与と 200IU/kg 連日投与を比較する国際共同研究が進行中である。
- ・血友病 B のインヒビター症例に対する ITI 療法の経験は限られている。血友病 B のインヒビター症例でも、ITI 療法の原理は血友病 A と同じである。しかし、成功率はかなり低く、特にアレルギー反応を示す患者では低い。しかも、第 IX 因子に対する重症のアレルギー反応の既往を持つ血友病 B 患者は、ITI 療法中にネフローゼ症候群を発症する可能性がある。このネフローゼ症候群は、ITI 療法を中止しても元に戻るとは限らない。

<新しい濃縮製剤に変更する患者>

大多数の患者では、製剤を変更してもインヒビターは発生しない。しかし稀には、既治療患者が新しい第 VIII 因子濃縮製剤に変更した後にインヒビターが発生している。このような患者では、問題の製剤を中止するだけでインヒビターが消失している。従って、新しい濃縮製剤に変更したときには、インヒビターをチェックして行く必要がある。

遺伝相談 / 出生前診断

- ・遺伝相談 (遺伝カウンセリング) は、血友病医療の重要な部分を占めている。これは、血友病の子どもを産む可能性のある場合に、血友病患者・保因者・その家族たちに、より多くの情報を提供した上で、自らの選択ができるように手助けをするものである。遺伝相談には、個人のカウンセリングとともに、幅広い診断的検査・保因者診断検査も含まれる。
- ・出生前診断は通常、胎児が血友病と分かれば妊娠中絶を考慮するような場合に行われる。しかし一方、家族が心の準備をしたり出産に備える目的で出生前診断が行われることもある。すなわち、胎児が血友病と分かれば、吸引分娩や鉗子分娩を避けることができる。
- ・絨毛採取 (CVS) は、出生前診断の一番主な検査法であるが、妊娠 10 ～ 11 週に行うことができる。この時期以前に行うべきではない。なぜなら、これ以前の採取では胎児の四肢に異常を来す可能性がある。
- ・羊水穿刺は、妊娠 12 ～ 15 週に行うことができる。
- ・侵襲を伴うような出生前診断は全て、胎児から母親へ出血することがありうるので、Rho (D) 陰性の母親には抗 D 抗体を投与する必要がある。

- これらの手技は妊娠初期、すなわち第Ⅷ因子レベルが上昇する前に行われるので、母親の第Ⅷ因子レベルが50%未満であれば、母親の出血を防ぐための止血措置を必要とするかも知れない。

血友病児（またはその可能性のある児）の出産

- 血友病と分かっている、あるいはその可能性のある胎児の出産は、出血のリスクを下げるために、非侵襲的であればならない。経膈分娩では鉗子分娩や吸引分娩は避けるべきであるし、胎児の頭皮からの採血や、頭皮に電極を刺すような侵襲的手技を行うことは避けるべきである。
- 第Ⅷ因子は通常、妊娠中期（第2トリメスター）・妊娠後期（第3トリメスター）には正常範囲に上昇するものであるが、凝固因子レベルが50%未満の保因者に外科手術や分娩を含む侵襲的処置を行うときには、凝固因子の補充療法が必要である。凝固因子の補充療法が必要かどうかは、分娩時期以前に検討すべきである。

予防接種

出血傾向を持つ患者も予防注射は受けるべきである。しかも、筋肉注射ではなくて皮下注射を受けるべきである。なお、以下の点を考慮に入れる必要がある：

- HIV感染者は、生ワクチン（経口ポリオワクチン、MMRなど）を避けるべきである。
- HIV感染のある血友病患者は、肺炎球菌のワクチンや毎年のインフルエンザワクチンを受ける必要がある。
- B型肝炎やA型肝炎に対する予防注射は、全ての血友病患者にとって重要であるが、筋肉注射ではなくて皮下注射で受けることができる。
- 製剤を扱う家族もまた予防接種を受ける必要がある。しかし、ウイルス不活化製剤を使用している場合には予防接種の重要性は低くなる。

心理的社会的問題

血友病患者とその家族は、慢性的な痛みを伴うことの多い時には生命に関わる疾患に対応して行く上で、精神的支援や社会的支援を必要としている。血友病は、経済的にも負担となり、正常生活のいろいろな面で制約をもたらすものである。以下のガイドラインは、血友病患者とその家族がこの疾患の心理的社会的側面に対処して行く上での支援方法を示している。

- 診断に関して悪い結果を伝えるときには、患者が悪い結果に対する心の準備ができるように仕向け、患者と易しい言葉で話し合い、診断結果についての患者の気持ちを表せるようにする。治療法があること、支援がなされることを再度保証することが、患者にとって必要なことである。
- 感情の爆発があるときには、これを受け入れ、患者が自分の感情を処理できるよう手助けする。辛抱強くいたり支えるべきである。
- 患者が何らかの処置を受けなければならないときには、その処置について患者の分かる言葉で注意深く説明する。痛みの程度や起こりうる合併症について隠してはならない。患者から質問があれば、これに答える。
- 慢性疾患に対応することにより、患者が燃え尽き症候群になることもある。その徴候に注意し、患者が人生のこの時期を乗り切れるように手助けする。助言をしたり、対応方法を支援したりする。
- 患者が子供の場合、両親ばかりではなくて、本人にも話しかける。多くの子供達は自分の病気について良く理解でき、適切に情報を知らせ教育したならば、医師に協力することができる。

- ・ 健常な兄弟姉妹を無視してはならない。
- ・ 患者や家族の支援は、ソーシャルワーカー（社会福祉士）が行うべきである。しかし、社会福祉士のいないところでは、地域の組織や機関の援助を受けて、最も必要とされる支援を行う必要がある。
- ・ 医師は、これらの重要な支援ネットワークにおいて、中心的人物として行動すべきである。

[日常生活]

- ・ 血友病患者は普通に仕事をすることができる。従って、家庭における作業や遊び、職場、レクリエーション施設などに参加するよう、勇気づける必要がある。
- ・ 血友病患者には、周囲の人々の医療的・精神的支援があるのだから、孤立したり落ち込んだりする必要はない、ということを繰り返し話す必要がある。

以下に述べるのは、いろいろな関係者やグループに対する基本的ガイドラインである。

<血友病患者に対して>

血友病患者には、以下のことを実行するよう勧めるべきである：

- ・ 血友病患者である自分自身を受け入れること。しかも、この慢性疾患にもかかわらず、血友病患者は社会に貢献することができるのである。
- ・ 自分自身の能力と限界を受け入れ、かつ、血友病であるが故に自分や他人を責めないこと。
- ・ 前向きに考え行動すること。ケガをするリスクの少ない行動を選びながらも、いつもの仕事を続けること。
- ・ 自分の健康状態について感じたことや経験したことを、家族や友人と自信を持って分かち合うこと。
- ・ 必要ときに必要な情報や医療支援を提供してくれる、血友病センター・診療所・職員達の電話番号や住所を常に手元におくこと。

<家族に対して>

- ・ 患者ならびに家族の全員が、家族の中に血友病患者がいることを認め、かつ容認しなくてはならない。
- ・ 血友病の身体的・精神的・経済的側面について、少なくとも基本的な情報は、家族の全員に対して提供すべきである。
- ・ 血友病でない家族は、血友病である家族に対して、感情的・身体的・精神的支援を、必要に応じて提供できるように準備すべきである。
- ・ 家族は、血友病患者の感情や態度の変化に気付く必要がある。なぜならこれは、出血の始まりであったり、身体が痛かったり、すぐに対応する必要がある感情的葛藤をそれとなく示していたりする可能性がある。
- ・ 介護をする家族は、出血・疼痛・その他の症状が患者に起こった場合には、冷静になるよう努力すべきである。そうすることによって、このような出来事は家でもどこでも、冷静に対処できるものであることを患者や周囲に教えることができる。
- ・ 医師にかかったり入院したりする必要がある場合は、家族はまずその必要性を認識できなくてはならない。また、直ちに手助けをして、可能な限り合併症を避けるようにすべきである。
- ・ 血友病患者は、他の家族と良くおしゃべりをしたり、地域の社交的催しに参加するよう常に励ます必要がある。
- ・ 屋内・屋外を問わず、ケガや危害の危険性が少ない運動は、血友病患者に勧める必要がある。

- ・ 幼く活発な血友病患児は、たくさんの打ち身・青アザを持っている。そのために誤って、児童虐待の疑いが両親にかけられる可能性もある。

<地域社会に対して>

- ・ 患者 / 家族が同意した場合には、血友病患者を取り巻く地域社会の人々に、基本的情報と知識を提供する必要がある。そうすれば、地域社会の人々は、血友病患者が必要とすることに、より快く対応するだろう。血友病は伝染する病気ではない。従って、血友病患者には地域社会の行事すべてに参加するよう勧める必要があることを、地域住民に十分伝えるべきである。

歯科治療

血友病患者にとって、歯周病(歯肉炎・歯周炎)を予防するために、良好な口腔衛生を保つことが最も重要である。

- ・ 少なくとも 1 日 2 回歯磨きをして歯垢を除く。
- ・ 歯磨剤は、フッ素の入っているものを用いる。
- ・ トリクロサンや塩酸クロルヘキシジンで口をすすぐことも、歯垢を減らすのに役立つ。
- ・ デンタルフロス(dental floss)や歯間ブラシも歯垢を減らすのに役立つ。
- ・ 出血傾向を持つ患者が、安全に包括的歯科治療を受けるには、主治医と歯科医の密接な協力が必要である。

出血傾向を持つ患者に対する、通常の歯科的治療に関するガイドラインは、以下の通りである：

- ・ 出血傾向を持つ小児の歯科受診、とりもなおさず、患児や家族に対する予防的歯科医療についての教育は、乳歯が生え始めるころに開始すべきである。
- ・ 深部の注射や外科的処置(特に抜歯やインプラントのように骨を触る場合)あるいは局所ブロック麻酔などは、凝固因子レベルを適切に上昇させてから行う必要がある。
- ・ 口内感染症のあるときは、すべての外科的処置の前にあらかじめ抗生物質で治療しておくこと。
- ・ 12～13 歳ころに、総合的な歯科的評価を行う必要がある。その上で、親知らずやその他の歯が余計であったり位置が異常であったりすることによって生ずる問題をいかに先回りして防ぐか、などの将来計画を立てる。
- ・ 中等症・軽症の患者では、非観血的歯科処置は抗線溶剤(トラネキサム酸やイブシロンアミノカプロン酸)の投与のみで行うことができる。しかし、その他の処置を行うときには、あらかじめ血液専門医と相談すべきである。
- ・ 軽症血友病 A 患者(第Ⅷ因子> 5%)は、デスマプレシン(DDAVP)の投与のみで、歯石を取ることや簡単な外科的処置を行うことができる(第 4 章を参照)。
- ・ 重症血友病患者に、外科的処置、局所ブロック麻酔、歯石除去などを行うときは、予め凝固因子の補充療法を行う必要がある(第 5 章参照)。
- ・ フィブリン糊の局所使用や、抜歯の前後にトラネキサム酸を口に含んですすぐことなどは、止血を図る上で安全かつ安価な方法である。
- ・ トラネキサム酸の局所使用は、出血を有意に減少させる。5%溶液 10mL を 2 分間口に含んですすぐことを、1 日 4 回、7 日間続けることが勧められている。トラネキサム酸の錠剤 5 日間経口投与、と平行して行っても良い(第 4 章参照)。

- ・アスピリン (ASA) のような痛み止め (鎮痛剤) やインドメタシンのような非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) は、出血を悪化させることがある。アセトアミノフェンは、代わりに使うことのできる安全な鎮痛剤である。
- ・抜歯後 5 ～ 10 日間は、冷たい流動食や細かくした食事を取る必要がある。喫煙は止めるべきである。
- ・どこかが腫れたり、飲み込むのが難しかったり (嚥下障害)、声がかれたりしたときには、歯科医 / 血液専門医に直ちに報告しなくてはならない。
- ・血液を介して感染する疾患を持つ血友病患者も、普通に歯科治療を受けられるようにすべきである。
- ・人工関節置換術を受けた患者には、予防的に抗生物質投与を行うべきである。
- ・外科的処置に関する一般的注意はすべて遵守しなくてはならない。

血友病や先天性出血傾向の患者は、歯科的医療・口腔衛生管理などを最優先に考える必要のある人々である。というのは、歯科的治療後の出血が、重症のあるいは生命に関わる合併症を引き起こしうるからである。すなわち、口の中の健康を維持し、歯のトラブルを予防することは、生活の質 (QOL) や栄養摂取の面から重要なばかりでなく、外科的処置の危険を避ける上でも大変に重要である。

治療結果の追跡調査

患者は、6 カ月～ 12 カ月ごとに、以下の事項について評価を受ける必要がある。

- ・筋肉と骨の状態：毎年臨床スコアを測定する。レントゲン検査のスコアは必要に応じて。
- ・凝固因子濃縮製剤の使用状況。
- ・インヒビターについて：上述のようにインヒビターのスクリーニング検査を行う。
- ・輸血関連感染症について (妥当ならば)：通常は、ヒト免疫不全ウイルス (HIV)・C 型肝炎ウイルス (HCV)・B 型肝炎ウイルス (HBV) について評価する。他の感染症については必要に応じて検査する。
- ・生活の質 (QOL) について。

血友病とスポーツ

- ・筋力を強化するためにも、自尊心を高めるためにも、スポーツを奨励すべきである。スポーツの種類を選択するに当たっては、個人の好み・能力・体調・地域の習慣・財源などを反映する必要がある。
- ・水泳・ゴルフなどの衝撃の少ないスポーツが奨励されている。フットボール・ラグビー・ボクシング・レスリングなどの衝撃の大きいスポーツは勧められない。患者はスポーツを始める前に、適当なスポーツかどうか、防護用具の必要性、事前の予防的補充療法の必要性、などについて主治医と相談する必要がある。
- ・防護用具も監視者もないような自由なスポーツの逆、すなわち組織だったスポーツプログラムが推奨される。

第2章 検査診断

はじめに

異なった出血性疾患が、非常によく似た臨床症状を示すこともある。患者が適切な治療を受けることを保証するためには、正確な検査診断が必要不可欠である。この章では、血友病診断に関する一般的ガイドラインを取り上げる。スクリーニング検査と凝固因子の定量に関する技術的側面ならびに特別な注意等については、WFHの検査マニュアルである、「血友病および他の出血性疾患の診断」に詳細な情報が載っているので参照していただきたい。

正確な診断を下すことは、包括的で正確な検査室の支援があって初めて可能である。正確な診断は、プロトコールや手順を正確に遵守する検査室に依存している。そこで必要なことは、以下の3点である。

- ・凝固検査に十分な知識と専門的技術を持っている。
- ・適切な機器と試薬を用いている。
- ・精度保証。

凝固検査の知識と専門的技術

[診断の原則]

- ・血友病の臨床症状と臨床診断の適切さを理解していること。
- ・血小板数・出血時間 (BT)・プロトロンビン時間 (PT)・活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) などのスクリーニング検査を用いて、出血の原因が予測できること。
- ・凝固因子の定量により診断を確認すること。

[技術的側面]

<血液検体を採取するときの患者の準備>

- ・血液検査前は絶食するように患者に指示する。空腹時採血により乳糜血漿を避けることができるからである。この血漿中の余分な脂肪は、自動分析装置での蛋白の測定に影響を与える可能性がある。
- ・検査結果に影響を与えるような薬剤の摂取を禁止する—例えばアスピリン (ASA) などは、血小板機能に影響を与え出血時間 (BT) を延長させる。

<血液検体の採取>

- ・直ちに検査室へ運べるように、血液検体は検査室の近くで採取した方がよい。搬送に時間が掛かる (> 1 時間) 場合には、血液検体は氷の上に乗せて運ぶ。そのような場合には、患者を 15 ~ 30 分間安静にしてから採血する。
- ・素早く静脈を刺し、駆血帯を掛けてから 1 分以内に採血して、静脈血の鬱滞を避ける。
- ・採血にはプラスチック注射器と短い翼状針 (成人には 19 ~ 21 ゲージ、小児には 22 ~ 23 ゲージ) を用いる。

- ・埋め込んだカテーテルから採血した血液は、凝固検査に用いてはならない。血液検体を泡立てるのも良くない。採血した血液の初めの2mL を捨てるのも良いかも知れない。
- ・血液検体は、3.2%クエン酸ナトリウム入りの試験管に、血液 9 容対クエン酸ナトリウム溶液 1 容の割合で入れる。
- ・試験管をゆっくり転倒混和して、血液とクエン酸ナトリウム溶液を直ちにかつ十分に混ぜる。
- ・検体は直ちに検査すべきである。もしもすぐに検査ができないときには、乏血小板血漿 (PPP, 下記参照) にしてから 4℃ で保存し、2 時間以内に検査を行う。検査までにそれ以上時間がかかる場合には、採血後直ちに血漿を - 30℃ にて凍結して、2 ~ 3 週以内に検査することができる。 - 70℃ ならば、6 カ月は保存できる。

乏血小板血漿 (PPP) の作製

- ・乏血小板血漿 (PPP) は、血液検体を 2,000g (通常の遠心機では 1 分間 3,500 回転) にて 15 分間 (できれば 4℃ で) 遠心して作製する。
- ・プロトロンビン時間 (PT) や第 VII 因子の測定には、PPP を室温 (22-25℃) にしても良いが、それ以外の検査では 4℃ に保った方が良い。
- ・検査は採血後 2 時間以内に行うのが良い; さもないときには、上記のように、 - 30℃ から - 70℃ にて凍結保存すべきである。

<凝固完了点の判定>

現在では多くの検査室が、何らかの半自動あるいは全自動の凝固検査機器を使用している。しかしながら、手動で検査を行う場合には、凝固反応の完了点を正確に判定することはかなりの熟練を要する。特に、凝固時間が長く、フィブリン塊が小さく頼りないときには、判定が難しい。

- ・凝固反応の完了点の判定を一貫したものにするためには、検査室の中で統一した手順を忠実に守ることが重要である。
- ・試験管は 37℃ の温浴槽につけ、定期的に傾けながらフィブリン塊ができるのを観察するが、試験管内の温度が変わらないように気をつける。

[スクリーニング検査]

- ・出血性疾患を持っていることが疑われる患者のスクリーニング検査として、以下の検査が用いられる: すなわち、血小板数・出血時間 (BT) ・プロトロンビン時間 (PT) ・活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) など。
- ・これらのスクリーニング検査によって、出血性疾患をおおよそ区別することができる (下表参照)。
- ・これらの検査では、軽い出血性疾患患者の異常を検出できないかも知れない。また、第 XIII 因子 (FXIII) 欠乏症、線溶系阻止因子 (α_2 アンチプラスミンや PAI-1) の低下、などは検出できない。

考えられる状態	PT	APTT	BT	血小板数
正常	正常	正常	正常	正常
血友病 A または 血友病 B	正常	延長	正常	正常
VWD	正常	正常または延長	正常または延長	正常または減少
血小板機能異常症	正常	正常	正常または延長	正常または減少

[補正(混合)試験]

- ・正常プール血漿 (NPP) を用いた補正 (混合) 試験は、延長した凝固時間が、凝固因子の不足によるものなのか、それとも凝固阻止因子・インヒビターによるものなのか、を区別する上で役に立つであろう (インヒビター検査の詳細については、WFH の検査マニュアルを参照)。

- ・凝固因子の定量ができない場合には、第Ⅷ因子欠乏血漿や第Ⅸ因子欠乏血漿を用いた補正試験で、どちらの凝固因子が欠乏しているかを判定することができる。

[凝固因子の定量]

凝固因子定量は、以下のような場合に必要である

- ・診断の確定（詳細については WFH の検査マニュアルを参照）。
- ・治療の評価
 - 輸注前後の凝固因子レベルを測定することにより、凝固因子濃縮製剤の臨床検査による評価を行うことができる。
 - 患者に実際に投与された凝固因子の量から、患者の血漿レベルがどの程度上昇するかを予測できる。
このような方法は、外科手術を行うときに特に重要である。また、投与量と上昇度の関係を示すのに役立つ。
 - 予想よりも回収率が低いときは、インヒビター出現の初期現象かも知れない。
- ・クリオプレシピテートの品質管理
 - クリオプレシピテートに含まれる第Ⅷ因子の濃度を測定することは、この製品の品質管理の一部として有用である。米国血液銀行協会(AABB)の現ガイドラインは、1 バッグ当たり80単位の第Ⅷ因子が含まれるようにと勧告している。
- ・保因者診断
 - 血友病保因者の表現型や遺伝子解析には、多くの検査室には無い専門的技術が必要である。
 - 表現型の解析では、第Ⅷ因子凝固活性(FⅧ:C)とフォンヴィレブランド因子抗原(vWF:Ag)の比(FⅧ:C/vWF:Ag)は、1.0が正常である。0.7未満の場合には、80%の確率で保因者女性である。これらの検査は、診断を下す前に繰り返し行う必要がある（詳細については、WFHの検査マニュアルを参照）。
 - 確実保因者でも一部の人は正常のFⅧ:C/vWF:Ag比を示すので、表現型で血友病保因者を常に診断できるわけではない。従って、遺伝子解析による遺伝子連鎖の分析や遺伝子変異の検出が、より正確な保因者診断法である。

[職員の研修]

一番簡単な凝固スクリーニング検査であっても、その本質は複雑である。血液凝固に関心のある検査技師は、正確な検査結果を得るために、その検査法について深く理解する必要がある。検査技師が専門的センターでさらなる研修を受けるのは有益なことである。

- ・WFHは、国際血友病研修センター(IHTC)において、より専門的検査の研修を受けるための特別研究員制度を提供している。
- ・WFHは指導者研修コースも設けている。こうして、研修を終えた検査技師が母国に帰ったときに他の検査技師を訓練することができて、連鎖が続くことになる。
- ・検査ワークショップは、WFHの活動の中でも重要なものである。このワークショップの目的は、実用的凝固検査の技術を見せたり教えたりすることである。そうすることにより、「基本的な器具や技術を使ってでも、良好な結果を得ることができるのだ」、というメッセージを伝えたいのである。このような基本的技術を習得した上で、より自動化された技術へと変わって行けば良い。

正しい器具と試薬を使用すること

どこの検査室でも、検査器具と検査試薬が商売道具である。以下は、正確な検査を行うために必要不可欠なものである。

[検査器具]

- ・ 温浴槽—これは、明るい場所に置く必要がある。温度は、 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ でなくてはならない。
- ・ フィブリン塊の析出を正確に観察するために、温浴槽の近くに明るい光源が必要である。
- ・ 時間を測定するためにストップウォッチが必要である。
- ・ 0.1mL と 0.2mL を正確に計量添加できる自動ピペット(容量可変でも固定でも可) も必要である。
- ・ 凝固検査には、清浄なガラス試験管 (7.5cm × 1.2cm) を用いるべきで、再利用は勧められない。
- ・ 同様に、洗浄ガイドラインを厳密に守るのでなければ、プラスチックやガラス器具などの消耗品を再利用することは、可能な限り避けるべきである。凝固検査に使用したプラスチック器具は再利用してはならない。
- ・ 半自動・全自動の凝固計が多数市販されている。これらの機器は、以下のような利点を持っている
 - 凝固完了点の判定が正確である。
 - 複数の凝固検査を行うことができる。
 - 観察者による誤差を減らすことができる。すなわち、凝固完了点の判定を、電気的あるいは光電子的に行っている。
 - 凝固反応を、ガラス試験管内ではなく、透明なポリスチレン容器内で行っている。

全ての検査機器は、性能維持のために保守点検が必要である。

- ・ 検査機器を購入する際には、製造会社の専門家による保守点検を考慮に入れ、そのための財源を確保しておくべきである。
- ・ ピペットは、正確な量を計れることをチェックする必要がある。
- ・ 温浴槽・冷蔵庫・冷凍庫は、定期的に温度をチェックすべきである。

[検査試薬]

- ・ 選んだ検査試薬が継続的に供給されることを確認するのも重要である。すなわち、有効期限の長い同一バッチを継続的に供給するのがよい。これは問屋さんにそのバッチを確保してくれるように依頼することが可能ならばできることである。
- ・ 供給に問題があったり、検査結果に疑問があるのでなければ、検査試薬のメーカーも変えない方がよい。同一試薬であっても、異なったブランドが全く異なった感度を示すことがあるので、一緒に使ってはならない。
- ・ その検査試薬に添付された使用説明書に従うこと。もしも疑問な点があれば、血友病センターに相談すると良い。
- ・ 検査試薬の安定性には、特に注意を払うべきである。一度日々の検査のために溶解や解凍したならば、試薬の品質はその後急速に低下するものである。特に、気温の高いところでは急速である。
- ・ 適切な検査法と検査試薬を決定した場合、これを使って正常範囲を定めるのが望ましい。

精度保証

- ・ 精度保証(QA) は、検査室での検査ならびに報告が信頼できるものであることを保証するために用いられる、全ての

方法・手段を示す包括的な言葉である。

- ・ 精度保証は、検体採取から、分離と解析、内部精度管理 (IQC)、結果の報告、報告が臨床医に確実に届くことまでを含む、診断過程のすべての面をカバーしている。
- ・ 内部精度管理 (IQC) は、一連の技術や手技が、一定期間、コンスタントに行われていることを確認するために用いられる。正常血漿検体や異常血漿検体もこの中に含まれる。
- ・ 手技・手順が正確に実行されていることを確認するのは、関係者すべての責任である。
- ・ 外部精度管理プログラムに参加することは、精度保証上不可欠である。

[外部精度管理プログラム (EQAS)]

検査室が、何らかの外部精度管理プログラム (EQAS) に参加することを、強く勧めるものである。これは基本的に、検査室の現在の内部精度保証システムが効果的に機能しているかどうか審査するものであり、その検査室の能力を評価する尺度にもなるものである。

- ・ 外部精度管理プログラム (EQAS) は、その検査室の結果と他の検査室の結果との間の一致度を知るのに役立つ。
- ・ このようなプログラムに参加することは、検査室と利用者との信頼関係を構築するのに役立つ。
- ・ WFH/WHO の外部精度管理プログラム (EQAS) は、世界中の血友病センターの需要に応えるために作られたものである。このプログラムには、診断や出血治療に直接関係した分析も含まれている。英国で運営されているこのプログラムの詳細については、WFH に問い合わせていただきたい。
- ・ この他にも、いくつかの国際的あるいは国内的な外部精度管理プログラムが利用可能である。ある検査室が検査精度を向上させ、外部精度管理プログラム (EQAS) に参加できるようになるためには、国際的基準検体と標準物質を入手し、スタッフが適切かつ継続的な研修を受けられるようにする必要がある。

[基準検体と標準物質]

基準検体と標準物質は、検査室で行われる検査・測定の標準化に必須である。これ無しでは正確な結果を得ることのできない基準検体は、容易に手に入れることができる。

- ・ WHO の国際基準検体に準拠する正常プール血漿 (NPP) を使用することができる。正常プール血漿 (NPP) の製法は下の表に示す。
- ・ 血漿検体を測定するときには標準血漿を、濃縮製剤を測定するときには標準濃縮製剤を使用することが重要である。
- ・ 標準血漿と基準血漿は市販されている。これらは「WHO 国際標準品」に準拠しているので、自分の基準検体を補正するのに使用できる。
- ・ 「WHO 国際標準品」は、英国にある国立生物学的製剤研究所 (NIBSC) から直接入手することもできる。

正常プール血漿 (NPP) の作製

- ・ 健康人から 20 検体 (各々 10 ~ 20 mL) 以上、クエン酸採血し、直ちに 2,000 g で 15 分間 (できれば 4 °C で) 遠心する。
- ・ これらの血漿を集めて混ぜ、500 μ L ずつ小分けして、-70 °C にて直ちに凍結する。混和中に泡ができないように十分注意する。
- ・ 測定に際して、小分けしたものを 37 °C で解凍し、静かに混和し、直ちに氷の上に置く。一度解凍したものは、凍結して再使用してはならない。
- ・ 血漿を強く振り動かすことは避けるべきである。

第3章 血友病における骨筋肉系合併症

はじめに

血友病患者の出血部位として一番多いのは、関節と四肢の筋肉である。

凝固因子レベルでの重症度によって出血症状は異なり、重症血友病 (< 1%) では頻度も高く自然出血も多い。しかし、中等症 (1 ~ 5%) では、ほとんどの出血が軽い外傷により起こっている。軽症血友病 (5 ~ 40%) にいたっては、出血が起こるのは大きな外傷後か手術のときに限られていることが多い。

よく見られる整形外科的合併症について以下に述べる。

急性関節出血

- ・重症血友病の患児では、最初の自然関節出血は2歳より前に起こることが多い。しかし、もっと後で起こる子供もいる。
- ・適切な治療を行わなければ、繰り返す関節出血のために、次第に関節や筋肉が悪くなって行く。
- ・その結果、10 ~ 20歳までに、関節変形による機能低下、運動制限、筋萎縮、関節拘縮などが起こる。
- ・関節出血は滑膜に起こる。滑膜は、柔らかな血管に富む組織であり、関節腔を取り巻き、潤滑油である滑液を分泌している。
- ・関節出血のごく初期に、「ムズムズする」とか「関節が堅くなったような」感じで気付かれることがある。この「前兆 (aura)」は、急性関節出血の臨床症状である「腫脹」「疼痛」「運動制限」が起こる前に見られる。
- ・血液が関節腔を満たすと、関節は見た目にも腫れ、触ると熱くて痛い。このため、関節が最も楽な位置、すなわち曲げた位置を取ろうとする。この位置から動かそうとすると痛みが強くなるので、運動制限が起こる。患者は動くまいとするので、逆に二次的筋肉緊張も起こる。
- ・急性関節出血治療の目標は、可能な限り早期に出血を止めることである。従って、前兆 (aura) の段階で止血するのが最も望ましい。
- ・急性関節出血の治療として真っ先に行うべきことは、可能な限り早く、出血を止めるのに十分なレベルになるよう凝固因子の補充療法を行うことである (48頁の表1を参照)。
- ・直ちに補充療法を行うのに最も有効な方法は、家庭治療を実施することである。家庭治療により、教育された患者 (または患者家族) は、凝固因子を適切なときに投与することが可能である。しかし、補充療法後12 ~ 24時間経っても関節出血が良くならないときには、医療関係者の評価が必要である。
- ・止血を図ったり痛みを軽くしたりするのに役立つ、その他の方法について以下に述べる：
 - 一 楽な姿勢で安静に。
 - 一 出血した関節の部位により、副木・枕・三角巾・松葉杖などを使用して、部分的にかつ一時的に、その関節が動かないようにする。
 - 一 氷のうはすぐに当てても良い。最初の12時間は続けることができる。しかし、氷が皮膚に直接当たることは避けなければならない。

- 出血した関節を上の方に挙げる。
- 圧迫包帯を使っても良い。
- 鎮痛剤として麻薬を使うときには注意深く経過観察する。しかし、出血は一時的なものではないので中毒になる危険があり、麻薬は使わない方が良い。
- 急性出血時には、アスピリン(ASA)を含む薬剤や非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)は禁忌である。
- ・ 急性関節出血時の積極的治療法として、理学療法の重要性が強調されている。
 - 痛みや腫れが引き始めたらすぐに、患者は出血した関節を楽な位置から機能的位置に変えようと試みるべきである。
 - すなわち、関節を楽な曲げた位置から徐々に延ばし、完全な伸展位にしようと努力する。
 - この際、他の人が優しく動かしても良いが、もっと重要なことは、患者本人が関節を伸展させる筋肉を働かせることである。
 - 早く関節が機能的位置に戻れば、それだけ早く積極的筋力強化訓練が開始できる。こうして、筋肉の萎縮を防ぎ関節機能を保つことができる。

[関節穿刺・吸引]

急性関節出血では、関節の穿刺と吸引(関節腔から血液を除去すること)を考慮する場合もある。関節腔内に大量の血液がたまった場合、この血液を早期に除けば痛みも減り、理論的には血液による関節軟骨への障害も減らすことができる。しかしながら、関節穿刺はあまり実際的とは言えない。なぜなら、関節穿刺は関節出血が起こった初期(< 12 時間)に行うことが望ましく、かつ、病院で医師が行う必要があるからである。

- ・ 関節穿刺が考慮されるのは以下のような場合である
 - 48～72 時間経っても補充療法に反応が見られない場合。
 - 関節出血だけでは考えられないような痛みと腫脹のある場合。このようなときには、関節の細菌感染を除外する必要がある。
- ・ 表面の皮膚に感染がある場合には、関節穿刺を行ってはならない。
- ・ 十分な補充療法を行ったにもかかわらず出血が続く場合には、インヒビター存在を疑い、関節穿刺を行う前に検査すべきである。
- ・ 関節穿刺を行ったときには、少なくとも 30～50%の凝固因子レベルを 48～72 時間維持すべきである。このような補充療法ができない場合には、関節穿刺を行ってはならない。
- ・ 少なくとも 16 ゲージ以上の大口径注射針を、使用する。
- ・ 関節穿刺後は約 1 時間、その関節は絶対安静を保つ。

筋肉内血腫

直ちに治療を要する軟部組織・筋肉内出血の部位は、上肢・下肢の関節屈曲筋群である。また、最も重大な出血部位は、神経系や血管系に影響する危険のある部位である。これらを挙げると…

- ・ 腸腰筋—大腿神経麻痺を起こす。
- ・ 腓腹筋—後脛骨神経を障害し筋肉拘縮を起こし、尖足を来す。

- ・前腕の屈曲筋群— フォルクマン (Volkman) の虚血性拘縮を起こす。

これらの部位の出血は以下のように治療する：

- ・これらの筋肉出血は、綿密な臨床的評価と追跡調査を必要とする。
- ・補充療法は直ちに開始すべきである。
- ・これらの重大部位への重症出血は、より高い凝固因子レベルと、より長期の補充療法を必要とするかもしれない（48 頁の表 1 を参照）。

急性関節出血の項で述べた、出血した上肢・下肢を挙げたり理学療法を行う、などの「その他の方法」は、筋肉出血の場合にも当てはまる。

慢性関節出血

ある関節が関節出血を繰り返すようになると、標的関節 (target joint) と呼ばれ、慢性的変化が起こってくる。これらの慢性的変化は、滑膜・軟骨・関節包・靭帯・骨・筋肉など関節の中や周囲のあらゆる組織に影響を及ぼす。

- ・慢性滑膜炎は通常、10 歳か 20 歳までに起こる。
- ・慢性血友病性関節症の治療は、その段階によって異なる。

[慢性滑膜炎 (synovitis)]

ある関節に出血を繰り返すと、滑膜は慢性炎症を起こし、次第に肥厚し、関節は全体として腫れて見える。この腫脹は通常、ぶよぶよしており、あまり痛くない。関節可動域は比較的保たれているが、筋肉の萎縮を見ることが多い。

関節をきちんと診察することで診断は容易である。滑膜の肥厚があることは、超音波検査や MRI で確認できる。X 線単純写真や MRI は、軟骨の異常の程度を知るのに役立つだろう。治療の目標は、滑膜炎を無くし、良好な関節機能を維持することである。選択肢として以下のものがある

- ・筋力強化と関節可動域を保つために、毎日運動することが最も重要である。繰り返す関節出血を予防するのに十分な量と頻度で、濃縮製剤による補充療法を行うことが望ましい。
- ・濃縮製剤が十分に使える場合には、短期間 (6 ~ 8 週間) の二次定期注射 (二次予防) を、強力な理学療法と平行して行うのも役に立つ。
- ・非ステロイド性抗炎症薬 (シクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) 阻害剤)。
- ・作用時間の長いステロイドホルモンの関節内注射。

[滑膜切除術]

慢性滑膜炎が持続し、頻回の出血が他の方法で抑えられない場合には、滑膜切除術を考慮する。滑膜切除術の選択肢として、化学物質あるいは放射性同位元素を用いた滑膜固定術、関節鏡下あるいは直視下の外科的滑膜切除術などがある。

- ・外科的滑膜切除術 (関節鏡下でも直視下でも) を行うには、熱心な血友病センターからの経験豊富なチームの強力な援助、ならびに大量の凝固因子製剤が必要である。最近では、外科的滑膜切除術が必要になることは少なく、むしろ他の侵襲が少なくかつ同じように有効な方法が失敗に帰したときのみ考慮されている。
- ・慢性滑膜炎の治療法として、非外科的滑膜切除術が第一次選択である。β線のみを放射する放射性同位元素 (ア

イソトープの P-32 または Y-90) を用いた滑膜切除術が、最も有効でありかつ侵襲が少ないこと明らかである。これは副作用が最も少なく、外来で行うことができる。また、その後の理学療法もほとんど必要ない。補充療法も、1 回のアイソトープ注射に 1 回必要なだけである。

- 放射性同位元素が使えない場合には、代わりに化学物質を使用することになる。リファンピシン (rifampicin) またはオキシテトラサイクリン (oxytetracycline chlorhydrate) を用いる。化学物質による滑膜切除術は、滑膜炎が良くなるまで、毎週 1 回の注射を必要とする。これらの注射は痛いので鎮痛剤を必要とし、補充療法も注射のたびに必要である。化学物質が安価であるのは良いが、何回も注射を必要とすることが、難点である。

訳者注) 日本国内では現在、非外科的滑膜切除術は行なわれていないようである。

[慢性血友病性関節症]

慢性血友病性関節症は、10 歳以後ならいつでも、時にはもっと若くして起こる。その発症は、出血症状の重症度と治療方法に依存している。これは、慢性滑膜炎が持続し、関節出血が繰り返されることが原因であり、関節軟骨に不可逆的障害が起こっている。

- 軟骨の障害が進むにつれて、進行性関節炎の状態、二次的軟部組織の拘縮、筋肉萎縮、関節の変形などが起こってくる。
- 関節症が慢性的に進むと、滑膜や関節包の線維化により、関節の腫脹はむしろ軽減してくる。
- 屈曲拘縮の状態では関節が動かなくなることが多く、下肢の機能は無くなってしまう。
- 痛みは、あったり無かったりする。

慢性血友病性関節症のレントゲン所見は、その段階によって異なる。

- 初期の変化は、軟部組織の腫脹、骨端部の過成長、骨粗鬆症などである。
- 関節裂隙の狭小化は、わずかなものから完全消失までである。
- 骨萎縮や軟骨下骨^{のう}嚢腫が現れ、関節面の不適合が起こり、関節が変形する。
- 線維性あるいは骨性の関節強直があるかもしれない。

治療の目的は関節機能を改善し、痛みを軽減することである。慢性血友病性関節症の治療の選択肢は以下の条件により異なる：

- 関節の変化の程度。
- 患者の症状。
- 得られる医療的・経済的支援。

この段階の治療には、専門的理学療法が非常に重要である。理学療法中に出血を繰り返すようならば、凝固因子の補充療法が必要である。痛みは、適切な鎮痛剤でコントロールする。

- 可能ならば、麻薬の使用は避けるべきである。
- 関節痛を和らげるには、非ステロイド性抗炎症薬 (シクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) 阻害剤) を用いてもよい。

保存的治療法として以下のものがある。

- ・ 関節変形を矯正するための一連のギブス治療。
- ・ 痛みがあり不安定な関節を支えるための補装具や関節補強回復術。

これらの保存的治療法で痛みや機能が十分良くならないときには、外科的治療法も考慮する。外科的治療を行う場合には、凝固因子濃縮製剤の供給を含めて、十分な医療的・経済的支援が必要である。

目的によって異なるが、外科的治療法として以下のものがある。

- ・ 放射性同位元素による滑膜固定術。
- ・ 拘縮を改善するための関節外軟部組織切断。
- ・ 関節内癒着を解除したり障害を改善したりするための関節鏡下の操作。
- ・ 橈骨骨頭切除と肘関節の滑膜切除術。
- ・ 関節変形を改善するための骨切り術。
- ・ 大関節（膝・股・肩）に見られる大きな障害を治療するための人工関節置換術。
- ・ 足関節固定術（疼痛が無くなり、変形がとれ、機能が改善する）。

[血友病性偽腫瘍]

四肢や生命を奪う可能性のある、血友病独特の病態として偽腫瘍がある。一番よく見られるのは長管骨や骨盤である。これは軟部組織、通常は骨に接した筋肉への出血を十分に治療しなかった結果として起こる。この隣接する骨が二次的に犯されるのである。治療しなければ、偽腫瘍は巨大となり、神経系や循環系を圧迫したり、病的骨折を起こしたりする。皮膚へ瘻孔を作ることもある。

- ・ 局在する腫瘍の診察所見で診断する。
- ・ レントゲン所見では、軟部組織の腫瘍と隣接する骨の破壊が見られる。
- ・ 偽腫瘍の詳細を知るには、CT 検査や MRI 検査を行えば良い。

偽腫瘍の治療法は、部位・大きさ・成長速度・隣接する臓器への影響などにより異なる。非常に小さな場合は、補充療法を行うときにチェックをする程度でも良いかもしれないが、ほとんどの偽腫瘍は外科的治療を必要とする。

- ・ 大きな偽腫瘍は、四肢切断術を含めた、外科的切除術が必要かもしれない。
- ・ 末梢にあり局在しているときには、内容を吸引して、フィブリン糊を注入する方法も可能であろう。

[骨折]

骨折は血友病患者にとって稀なことではない。一番多いのは、膝と腰の周囲の骨折である。血友病患者は、運動障害をもたらす関節周囲の骨折が多く、また骨粗鬆症の骨に起こりやすい。血友病患者の骨折の治療には、凝固因子濃縮製剤の補充療法を直ちに行う必要がある。

- ・ まず凝固因子レベルを 50%以上に上げ、3～5 日間維持する必要がある。
- ・ その上で、もう少し低いレベルを、骨折部位が落ち着くまでの 10～14 日間維持すると良い。

- 骨折の直接的治療は、それぞれの骨折に適した治療を行う。中には手術的治療が必要なこともあるが、その場合には適切な凝固因子濃縮製剤の補充療法も必要である。
- あまりに長期にわたり固定しないよう注意が必要である。固定により、近くの関節の関節可動域が大きく制限されることがある。
- 骨折部位が安定したら、できるだけ早期に理学療法を行うべきである。

第4章 凝固因子濃縮製剤および他の薬剤の選択

凝固因子濃縮製剤

商業ベースで作られた凍結乾燥第Ⅷ因子ならびに第Ⅸ因子が、いろいろなブランド名で市販されている。これらの製剤はすべて、ウイルスの不活化が行われている。

入手できる凝固因子濃縮製剤全部について詳細に述べることは、このガイドラインの目的ではない。このような情報は、Dr. Carol Kasper & Dr. Meirione Costae Silva の書かれた、「凝固因子濃縮製剤登録」(Registry of Clotting Factor Concentrates) に載っている。これは元来、1997年に開かれた国際血栓止血学会の第Ⅷ因子・第Ⅸ因子小委員会で始まったものである。この登録は毎年更新されており、印刷物として、あるいはインターネットを介して、WFHから入手できる。その中には以下の情報が含まれている。

- ・ 供血者情報(国籍、有償か無償か)
- ・ 血漿を採取する方法
- ・ 供血者に対する血清学的検査
- ・ ミニプールに対する、PCR法を用いたウイルス検査
- ・ 血漿分画工場の住所
- ・ 血漿分画方法
- ・ ウイルス不活化工程と濾過の方法
- ・ 凝固因子の純度
- ・ 製造者ならびに販売者の身元
- ・ 販売領域(国内限定または輸出)

WFHは既に、「凝固因子濃縮製剤評価の手引き」(Guide for the Assessment of Clotting Factor Concentrates)も出版している。この手引き書は、血友病治療に適した製剤を選ぶ上で重要な原則を述べており、WFHのホームページから入手することもできる。製剤を選ぶときには、血漿の品質と同時に製造工程にも考慮を払う必要がある。重要な点を以下に要約してみた。

- ・ 血漿分画製剤は、血液を介して感染するウイルス[B型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)]を伝播した歴史がある。
- ・ 現在の製造工程を使い、GMPを遵守して作られた血漿由来濃縮製剤は、今日では、最も危険性の少ない治療薬と位置づけられている。
- ・ 現在の製剤の安全性は、いろいろな分野での努力の結果得られたものである。
 - 供血者の選択上の進歩(危険のある供血者の排除)
 - 核酸増幅検査法(NAT法)を含む、スクリーニング検査の進歩
 - 製造工程中のウイルス不活化法やウイルス除去法の進歩と組み合わせ
- ・ 製造工程中のウイルス不活化は、製剤の安全性に最も貢献している。
- ・ 血漿は以下の条件で区別される

- 供血者への報酬(有償または無償)。もっとも、現在の基準が遵守されていれば、製剤の安全性には差は無い。
- 採取方法
- 実際には、適切に検査した血液を用い、製造工程が適切で GMP を遵守していれば、製剤はすべて安全であり有効である。
- 血漿分画工程に、主として HIV・HBV・HCV のような脂質膜を持つウイルスを不活化したり除去できることが確認されているステップを、一つないし複数加えることが重要である。その結果、血液製剤は基本的に、これらのウイルス感染の危険性が無くなる。しかしながら、これらのウイルス不活化・除去工程は、脂質膜を持っていないウイルス [A 型肝炎ウイルス (HAV) やパルボウイルス B19] には効果が減少する。
- 現在のところ、変異型クロイツフェルトヤコブ病 (vCJD) に対するスクリーニング検査は無く、これを不活化する確立された製造工程も無い。英国での変異型クロイツフェルトヤコブ病 (vCJD) の発生状況からみて、英国の供血者を血漿分画製剤の供血者から除外することが必要となった。また、他の国の供血者も、既知のリスク(英国滞在歴等)を持っている人は除外されることになった。
- 一方、血漿分画製剤により変異型クロイツフェルトヤコブ病 (vCJD) が感染したという事例は無い。

[補充療法用製剤の選択]

以下の二点は特別に考慮する価値がある：

- 製剤の純度。
- ウイルスの不活化と除去。

<純度>

純度とは、目的の成分(例えば第Ⅷ因子)が、他の成分と比較して、製剤中に何パーセント含まれるか、を指している。純度による製剤の分類については、普遍的に認められたものは無い。しかし、一般的に以下のことが言えるだろう。

- 低純度とは、蛋白1mg当たり10 単位 (IU) 未満を指す。
- 中純度とは、蛋白1mg当たり10 ～ 100 単位を指す。
- 高純度とは、蛋白1mg当たり100 ～ 1,000 単位を指す。
- 超高純度とは、蛋白1mg当たり1,000 単位を超すものを指す。
- 市場に出回っている濃縮製剤の純度は、実にいろいろである。ある製品は、製造過程のある時期には高純度・超高純度であるが、その後に安定化のためにアルブミンを添加しているので、最終製品の純度は低下している。一般論として、より純度の高い製剤を作ると、原料血漿からの凝固因子の回収率はより低くなる。この原因の一部は、フォンヴィレブランド因子 (vWF、第Ⅷ因子のキャリアー蛋白) の比率が低くなるためであろう。従って、このような濃縮製剤は、原価が高い。
- ある製品は、純度が高いことにより、臨床上の利点が生じている。例えば、第Ⅱ・第Ⅶ・第Ⅹ因子を含まない高純度の第Ⅸ因子製剤は、これらの凝固因子を含んでいるプロトロンビン複合体製剤 (PCCs) よりも、ずっと血友病 B 患者の治療に適している。高純度第Ⅸ因子製剤では、血栓塞栓症が合併する危険性が少ないからである。
- しかし第Ⅷ因子製剤は、ウイルス不活化・除去の工程が適切に行われている限り、純度を上げることが製剤の安全性を増すことにつながる、という説得力のある証拠は無い。

<ウイルス不活化・除去>

濃縮製剤の製造工程において、二種類のウイルス不活化・除去法を組み込む傾向がますます強くなっている。

- ・加熱処理は、脂質膜の有無にかかわらず、HIV・HAV・HCVを含めて、広範囲のウイルスの不活化に有効である。
- ・有機溶媒・界面活性剤処理は、HCVにもHIVにも有効であるが、HAVのような脂質膜を持たないウイルスを不活化することはできない。

パルボウイルス B19 のようなウイルスは、上記の両方法のいずれにも比較的抵抗性があり、プリオンを不活化できる方法は現在のところ存在しない。しかしナノ濾過は、パルボウイルスのような小さなウイルスでも除去できる。

製剤を選ぶときには、血漿の品質とスクリーニング検査法をまず考慮に入れるべきである。ウイルス不活化・除去に二種類の方法を組み込んだ製剤が、一種類の方法のみの製剤よりも優れていると、自動的に考えてはいけない。もしも一種類の方法のみを使用する場合には、脂質膜を持つウイルスも持たないものも、両方とも不活化できる方法を採用することが望ましい。

<血漿由来製剤対リコンビナント製剤>

WFH は、血漿由来製剤よりもリコンビナント製剤の方が望ましいと言うつもりはない。従って、これら二種類の製剤のいずれを選ぶかは、地域の実情に応じて最終的に決定されることになる。

[クリオプレシピテート]

- ・クリオプレシピテートは、新鮮凍結血漿を、4℃で 10～24 時間掛けてゆっくり解凍して作る。
- ・クリオプレシピテートが不溶性の沈殿物として析出するので、遠心沈殿して分離する。これは、大量の第Ⅷ因子（約 5IU/mL）、フォンヴィレブランド因子（vWF）、フィブリノーゲン、第 XIII 因子などを含んでいるが、第Ⅸ因子・第 XI 因子は含まれない。上清は脱クリオ血漿（cryo - poor plasma）と呼ばれ、第Ⅷ因子・第Ⅸ因子・第 X 因子・第 XI 因子などを含んでいる。

クリオプレシピテートについてはいくつかの懸念がある：

- ・各バッグに含まれる凝固因子の量はさまざまであり、統一は難しい。
- ・クリオプレシピテートは、加熱処理や有機溶媒・界面活性剤のような、ウイルス不活化工程を経ていない。言い換えると、病原ウイルスを感染させる危険がある。何回も投与するには、この危険性は無視できないことである。従って、先天性出血素因の治療法としてクリオプレシピテートを使用することは、凝固因子濃縮製剤が使えないときのみ、正当化されるものである。

WFH は、クリオプレシピテートよりも凝固因子濃縮製剤を使用する方が望ましいと考えている。しかしながら WFH は、単一供血者のクリオプレシピテートが広く世界各国でいまだに使用されている、という現実も認識している。これらの国々では、クリオプレシピテートが唯一の入手可能な治療法なのである。

病原ウイルスを感染させる危険性を減らすために、少なくともいくつかの方法を採用することができる。これらは…

- ・供血者が HIV 抗体・HCV 抗体・HBs 抗原について再度検査を受けるまで、その血漿を使用しないで保存すること。しかしこれは、繰り返し供血する人が少ない国では、実行することが難しい方法である。
- ・PCR (polymerase chain reaction) 法で HIV・HBV・HCV について検査すること。これは、濃縮製剤よりもむし

るクリオプレシピテートを作るときに適した技術であろう。といういは、濃縮製剤にはその後ウイルス不活化工程が組み込まれるからである。

- ・ 第Ⅷ因子含有量のチェックを含めた、品質管理手順を作ること。

[新鮮凍結血漿・脱クリオ血漿]

クリオプレシピテートについてこれまで述べてきたことの大部分が、新鮮凍結血漿についても当てはまる。新鮮凍結血漿 (FFP) は、あらゆる凝固因子の原料であり、脱クリオ血漿の原料でもある。

- ・ 新鮮凍結血漿も脱クリオ血漿も第Ⅸ因子を含んでいるので、血漿由来第Ⅸ因子濃縮製剤を買えない国々では、血友病 B の治療にいまだに使われている。
- ・ 特異的濃縮製剤が存在しない (例：第Ⅴ因子) ような、まれな先天性凝固異常症の出血治療にも新鮮凍結血漿を使うことができる。
- ・ 特異的濃縮製剤が入手できないときとか、入手できても血栓塞栓症の危険性から禁忌であるような場合、軽症第Ⅺ因子 (FXI) 欠乏症の治療に新鮮凍結血漿や脱クリオ血漿を使用することもできる。
- ・ 新鮮凍結血漿のバッグに、有機溶媒・界面活性剤を含むいくつかの殺ウイルス処理を施すことも可能であり、このようなバッグを使用することも勧められている。しかしながら、殺ウイルス処理は凝固因子にも影響を与える可能性がある。例えば、工場での有機溶媒・界面活性剤処理は、血漿中の高重合フォンヴィレブランド因子 (largest multimer) を減少させることが示されている。

WFH は、新鮮凍結血漿や脱クリオ血漿よりも凝固因子濃縮製剤を使用する方が望ましいと考えている。しかしながら WFH は、新鮮凍結血漿や脱クリオ血漿が広く世界各国でいまだに使用されている、という現実も認識している。これらの国々では、これらの製剤が唯一の入手可能な治療法なのである。

他の薬剤の使用

一般的に使われる凝固因子濃縮製剤の他に、一部の患者の役に立つ薬剤もある。

これに含まれるのは…

- ・ デスマプレシン (DDAVP)
- ・ トラネキサム酸
- ・ イブシロンアミノカプロン酸 (EACA)

[デスマプレシン (DDAVP)]

デスマプレシン (1-deamino-8-D-arginine vasopressin, DDAVP) は、抗利尿ホルモン (ADH) の合成類似体である。この化学物質を投与すると、血漿中の第Ⅷ因子とフォンヴィレブランド因子レベルが上昇する。以下の点に注意する：

- ・ 静脈点滴が一般的であるが、皮下注射で投与することもできる。
- ・ 体重 1kg 当たり 0.3 μ g を 1 回静脈点滴すると、血漿中の第Ⅷ因子レベルは 3 倍から 6 倍に上昇する。
- ・ 反応のピークは、点滴終了約 90 分後に見られる。
- ・ デスマプレシン (DDAVP) の投与を短い間隔で繰り返すと、1～2 日後に反応が低下することがある (速成耐性 = tachyphylaxis)。従って、長期間高値を保つ必要がある場合には、凝固因子濃縮製剤の投与が必要となる。

- ・反応には個人差が大きいので、治療に使う前に試験的投与を行うことが望ましい。
- ・この化学物質は、重症血友病 A には無効である。
- ・デスマプレシンは第 IX 因子レベルには関係ないので、血友病 B の治療には意味がない。
- ・デスマプレシン (DDAVP) を使うか否かは、第 VIII 因子の基本的レベルと治療手技の種類によって判断すべきである。例えば、第 VIII 因子の基本的レベルが 10% 以下の患者に胃摘出術を行うのには適していないだろう。点滴後に予想される第 VIII 因子レベルは 30 ~ 40% であり、手術中の止血を保証するには十分ではなく、それ以後の投与に対する反応はさらに低いであろう。しかしながら、同一患者が、点滴後に抜歯をすることは可能である。
- ・デスマプレシン (DDAVP) は特に、血友病 A の女性保因者の出血治療には有用である。
- ・デスマプレシン (DDAVP) が血漿由来製剤よりも明らかに優れている点は、価格が安いこととウイルスを感染させる危険性が全く無いことである。

<投与方法>

- ・デスマプレシン (DDAVP) は通常、少なくとも 50 ~ 100mL の生理食塩水に希釈して、20 ~ 30 分掛けてゆっくり静脈点滴する。
- ・点滴速度が速いと、頻脈・顔面紅潮・震え・腹部不快感などが現れることもある。
- ・水貯留・低ナトリウム血症は、成人では通常問題にならない。しかし、同時に水分を負荷すると、このリスクを高めることがある。また、2 歳以下の小児や出産直後の女性は、全身痙攣を引き起こす低ナトリウム血症の危険が特に高いようである。
- ・デスマプレシン (DDAVP) を 2 歳以下の小児に投与してはならない、というのが一致した意見である。
- ・妊婦に使用しても安全だったという、未発表の個人的経験もあるようだが、製造業者はデスマプレシン (DDAVP) を妊婦に使用しないように警告している。
- ・デスマプレシン (DDAVP) の点滴投与後に、心筋梗塞を含む血栓症が起こったという症例報告がある。従って、高齢者や動脈性疾患の疑いのある患者には、十分注意して使用すべきである。
- ・慢性腎不全・肝疾患・血小板異常症などのような後天的な止血異常症に見られる、出血時間 (BT) の延長や出血症状を改善するのに、デスマプレシン (DDAVP) が役立つこともある。
- ・最近、鼻に噴霧する高濃度の製剤が市販となった。成人で、1 回に噴霧する量は 300 μ g であり、これは静脈点滴に用いる標準的投与量である 0.3 μ g/kg に相当する。体重 50kg を超える人は 1 回噴霧量 300 μ g、50kg 以下の人には 150 μ g が勧められている。この製剤は、尿崩症の治療に使われている、もっと濃度の低いデスマプレシン (DDAVP) 噴霧剤と混同してはならない。後者は、出血性疾患の治療には役に立たない。噴霧剤は、比較的小さな出血症状を家庭で治療するのに役立つであろうと思われる。

[トランエキサム酸]

トランエキサム酸 (tranexamic acid) は、抗線溶剤であり、プラスミノゲンをプラスミンに活性化するのを競合的に阻害する。これは、凝血塊の安定性を増し、血友病やその他の出血異常症の補助的治療法として有用である。例えば、トランエキサム酸は、第 XI 因子欠乏症でも有用である。歯科的・婦人科的・泌尿器科的手術に際してトランエキサム酸を使用すると、第 XI 因子濃縮製剤や血漿による補充療法を行わないで済む可能性もある。トランエキサム酸のみを定期的に投与しても、

血友病の関節出血を予防する上で役に立たないことは、数十年前に証明されている。しかしながら、血友病患者の粘膜からの出血（例：口内出血、鼻出血、月経過多）をコントロールする上では、確かに有用である。特に歯科的手術の際には有用である。

<投与方法>

- ・トラネキサム酸は通常、成人には錠剤として1日3～4gを（分割して）連日投与する。通常、問題なく内服できる。
- ・副作用として稀に、吐き気・嘔吐・下痢などの消化器症状が見られるが、投与量を減らせば消失するのが普通である。静脈注射で投与することもできるが、急速に注射するとめまいや低血圧が起こることもあるので、ゆっくりと点滴注射すべきである。
- ・小児のためにシロップ剤もある：シロップ剤は、5mL中にトラネキサム酸が500mg含まれている。小児の通常投与量は、25mg/kgずつ1日3回まで連日投与である。もしもシロップ剤が入手できないときは、500mgの錠剤を潰して蒸留水に溶かし、出血している粘膜面に塗布することもできる。
- ・シロップ剤は特に、乳歯が生えてくるときに起こる口内出血の治療に有用である。
- ・トラネキサム酸は腎臓から排泄されるので、体内蓄積を防ぐために、腎障害のあるときには投与量を減らすべきである。
- ・重症血友病における血尿の治療にトラネキサム酸を使うことは禁忌である。なぜなら、トラネキサム酸は凝血塊による痙攣を引き起こしたり、腎盂での尿路閉塞を起こす可能性がある。
- ・同様にこの薬は胸部外科手術のときには禁忌である。不溶性の血腫を形成する可能性があるためである。
- ・トラネキサム酸は単独でも投与できるし、標準量の凝固因子濃縮製剤と一緒に投与することもできる。しかし、以下の点に注意していただきたい
 - FEIBA® やオートプレックス® のような活性化プロトロンビン複合体製剤（APCC）の投与を受けているインヒビター症例にトラネキサム酸を投与してはならない。血栓塞栓症の危険性を高めるからである。
 - この両者を使用することがどうしても必要だと思われるときには、APCC が最後に投与されてから、トラネキサム酸を投与するまでに、少なくとも4～6時間は間隔を開けることが勧められている。
 - 対照的に、トラネキサム酸は、リコンビナント活性化第Ⅶ因子（rFⅦa）と一緒に使用すると、止血を促進する上で有用であると思われる。

[アミノカプロン酸]

イプシロンアミノカプロン酸（EACA）はトラネキサム酸と類似の薬剤である。しかし、血漿中半減期がより短く、より作用が弱く、より副作用が強いので、最近はあまり広く使われていない。

<投与方法>

- ・アミノカプロン酸（EACA）は成人に対し以下のように投与されることが多い：すなわち、まず5gを投与し、その後1gずつ1時間おきに8時間、あるいは止血するまで投与する。錠剤も注射薬もある。1mL中250mg含むシロップ剤もある。小児に対する一般的投与量は、50～100mg/kg（最高5g）を6～8時間ごとに経口または静脈内投与する。

- アミノカプロン酸 (EACA) 治療に伴うまれな有害事象として筋障害が報告されている (トラネキサム酸には無い)。これは、大量を数週間投与した時に起こっている。
- 筋障害は痛みを伴い、同時に血中 CPK が上昇したり、ミオグロビン尿症まで見られることがある。
- 投薬を中止すれば完全回復することが多い。

第5章 出血症状の治療

出血治療の基本原則

- 出血は、可能な限り早期に凝固因子の補充療法で治療すべきである。症状が始まってから2時間以内に補充療法を行うのが望ましい。診察所見に異常が見られるまで待つてはならない。
 - たとえ幼くとも患者は、いつ関節出血が始まったのか分かることが多い。このような早期に治療を行うと、組織の障害が起こる前に出血を止めることも可能である。また、凝固因子濃縮製剤の必要量も減るだろうし、患者の回復もより早い。
 - 「疑わしいときには治療せよ」。血友病患者がケガをしたときや、自分が出血しているだろうと思うときは、実行可能な限り、凝固因子補充療法により治療せよ。
- 静脈は注意深く扱うこと。静脈は血友病患者の命綱である！
 - 23ゲージまたは25ゲージの翼状針の使用が勧められている。
 - 緊急事態以外は、静脈切開をしてはならない。静脈をダメにしてしまうからである。
 - 静脈を刺した後は、指を1～2本使って、3～5分間圧迫すること。
- 血小板機能を障害するような薬剤、特にアスピリン(ASA)を含む製剤はすべて避けるべきである。非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)は、注意深く使用する。アセトアミノフェンが通常の痛みには有効である。
- 筋肉注射は避けること。
- 凝固因子濃縮製剤による家庭治療を勧めること。患者が2～3歳になると家庭治療を始めることが多い。
- 良好な医療を行うには、患者・主治医・血友病センター・地域社会の間のコミュニケーションが不可欠である。

血友病A(第Ⅷ因子欠乏症)の治療

[第Ⅷ因子濃縮製剤]

商業ベースで作られた凍結乾燥第Ⅷ因子製剤が、いろいろなブランド名で市販されている。血漿由来製剤はすべて、ウイルス不活化工程を経ている。詳細については、製品に添付されている説明書を参照すること。

<投与量>

- 第Ⅷ因子濃縮製剤は、1バイアル約250単位から、2,000単位までである。
訳者注) 日本国内では、1,000単位まで。
- 体重1kg当たり1単位の第Ⅷ因子を静脈内投与すると、血漿中の第Ⅷ因子レベルは約2%上昇する。半減期はおおよそ8～12時間である。患者の第Ⅷ因子レベルを測定して、計算値と合うことを確認するとよい。
従って投与量は、[第Ⅷ因子上昇期待値×患者体重(kg)×0.5] 単位、と計算される。
- 例：[50kg×40(%上昇期待値)×0.5] =1,000単位の第Ⅷ因子
出血症状別の必要凝固因子レベルと投与期間は、48頁の表1を参照。

- ・ 第Ⅷ因子はゆっくり静脈注射するが、注射速度は成人で1分間に3mL、幼児では1分間に100単位を超えてはならない。
訳者注）日本国内では、1分間に5mLを超えない速度でゆっくり注入することとされている。

- ・ 多くの製剤は溶解後も長期間安定であることが示されているが、一度溶解した第Ⅷ因子製剤は、バイアルごと全部使い切るのが最善である。

訳者注）日本国内では、溶解後1時間以内に使用することとされている。

- ・ 持続点滴投与は最高値や最低値の変動をなくすることができるので、より安全でより安価であると考えている人が多い。持続投与は、出血の治療や手術後の出血予防に使用される、凝固因子濃縮製剤の総量を有意に減らすことができるであろう。投与量は、第Ⅷ因子を頻回に測定し、消失速度を計算して、調節する。非常に純度の高い第Ⅷ因子濃縮製剤は、室温の点滴溶液の中でも少なくとも24～48時間は安定である（減衰率10%未満）ので、この程度の時間は持続投与が可能である。濃縮製剤の点滴溶液を、薬剤科や血液銀行で無菌的に調整することもできる。そうすれば、蛋白分解による不活化、品質低下、細菌汚染などを心配せずに投与できる。

[クリオプレシピテート・新鮮凍結血漿]

- ・ クリオプレシピテートは、凝固因子濃縮製剤が入手困難な場合に限り、用いるべきである。クリオプレシピテートは、何回検査を受けてもウイルスが陰性である供血者から作るのが、一番望ましい。
- ・ 1バグのクリオプレシピテート中に含まれる第Ⅷ因子は、60～100単位（平均80単位）であり、液量は30～40mLである。
- ・ 凝固因子濃縮製剤が入手困難な場合には、新鮮凍結血漿（FFP）も使用することができる。しかし、新鮮凍結血漿をウイルス不活化工程に掛けることが勧められている。
- ・ 1mLの新鮮凍結血漿は、1単位の凝固因子活性を含んでいる。

[デスマプレシン（DDAVP）]

- ・ デスマプレシン（DDAVP）は、第Ⅷ因子レベルが5%以上の軽症血友病Aで、事前の検査により反応性の良いことが分かっている患者の治療には有用である。

血友病B（第Ⅸ因子欠乏症）の治療

[第Ⅸ因子濃縮製剤]

- ・ 商業ベースで作られた凍結乾燥第Ⅸ因子製剤が、いろいろなブランド名で市販されている。血漿由来製剤はすべて、ウイルス不活化工程を経ている。第Ⅸ因子濃縮製剤は、以下の二種類に大別される：

- 純粋に凝固第Ⅸ因子のみの製剤
- プロトロンビン複合体製剤（PCC）

詳細については、製品に添付されている説明書を参照すること。

- ・ 第Ⅸ因子のみの高純度製剤は、血栓症や播種性血管内凝固（DIC）を惹起する危険性はまず無い。しかし、中等度純度のプロトロンビン複合体製剤（PCC）を大量投与すると、これらの副作用が起こりうる。
- ・ 可能な限り、第Ⅸ因子のみの高純度製剤を使用することが望ましい。特に、以下の場合には勧められる
 - 外科的手術

- 肝疾患
- 大量長期投与
- 血栓症の既往または血栓傾向
- 播種性血管内凝固 (DIC)
- 抗線溶剤などの血栓形成の可能性が知られている薬剤と同時に使用する場合

<投与量>

- 第IX因子濃縮製剤は、1バイアル約 300 単位から、1,200 単位までである。

訳者注) 日本国内では、ノバクトM[®]が、250 単位から 1,000 単位まで

- 体重 1kg 当たり 1 単位の第IX因子を静脈内投与すると、血漿中の第IX因子レベルは約 1% 上昇する。半減期はおよそ 18 ~ 24 時間である。患者の第IX因子レベルを測定して、計算値と合うことを確認するとよい。
- リコンビナント第IX因子製剤 (rF IX; ベネフィックス[®]、Wyeth) の回収率は少し低く、体重 1kg 当たり 1 単位の第IX因子を静脈内投与すると、血漿中の第IX因子レベルは成人で約 0.8% 上昇する。15 歳未満の小児では約 0.7% 上昇する。この rF IX の回収率が低い理由は明確ではない。

訳者注) 日本国内では、ベネフィックス[®]は販売されていない。

- 従って投与量は、[第IX因子上昇期待値×患者体重 (kg)] 単位、と計算される。

例：[50kg × 40 (%上昇期待値)] = 2,000 単位の血漿由来第IX因子

rF IX の場合は：成人で、2,000 ÷ 0.8 = 2,500 単位、小児で、2,000 ÷ 0.7 = 2,860 単位である。

出血症状別の必要凝固因子レベルと投与期間は、48 頁の表 1 を参照。

- 第IX因子はゆっくり静脈注射するが、注射速度は成人で 1 分間に 3mL、幼児では 1 分間に 100 単位を超えてはならない。プロトロンビン複合体製剤 (PCC) や活性化プロトロンビン複合体製剤 (APCC) は、この半分速度で投与すべきである。

訳者注) ノバクトM[®]は 1 分間に 5mL を超えない速度でゆっくり注入するとされている。

- 持続点滴投与は最高値や最低値の変動をなくすることができるので、より安全でより安価であると考えている人が多い。持続投与は、出血の治療や手術後の出血予防に使用される、凝固因子濃縮製剤の総量を有意に減らすことができるであろう。投与量は、第IX因子を頻回に測定し、消失速度を計算して、調節する。非常に純度の高い第IX因子濃縮製剤は、室温の点滴溶液の中でも少なくとも 24 ~ 48 時間は安定である (減衰率 10% 未満) ので、この程度の時間は持続投与が可能である。濃縮製剤の点滴溶液を、薬剤科や血液銀行で無菌的に調整することもできる。そうすれば、蛋白分解による不活化、品質低下、細菌汚染などを心配せずに投与できる。

訳者注) 日本国内では、溶解後 1 時間以内に使用することとされている。

[新鮮凍結血漿 (FFP)]

- 新鮮凍結血漿は、第IX因子濃縮製剤が入手困難な場合にのみ、血友病 B 患者の治療に用いられる。
- 新鮮凍結血漿では、血漿中の第IX因子レベルを 25% 以上に上げることは困難である。通常の開始投与量は 15 ~ 20mL/kg である。有機溶媒・界面活性剤処理した新鮮凍結血漿が入手できる国もある。

[抗線溶剤]

血栓症の危険性が高まるので、既に大量のプロトロンビン複合体製剤 (PCC) の投与を受けている第Ⅸ因子欠乏症患者の治療に、(一次的にも補助的にも) 抗線溶剤を使用することは勧められない。

個々の出血症状の治療

[関節出血]

- ・適切な量の凝固因子濃縮製剤をまず投与してから診察を行う。通常、レントゲン撮影は必要ない。
- ・関節出血の最初の徴候が見られたらすぐに、あるいは外傷後直ちに、患者の凝固因子レベルを上昇させる (48 頁の表 1 参照)。
- ・症状が続くようならば、2 回目の投与が必要かもしれない。そのような場合には、同量投与を 12 時間後 (血友病 A)、あるいは 24 時間後 (血友病 B) に行う。
- ・痛みが治まれば、できるだけ早期に関節を動かすべきである。
- ・補助的治療として、氷で冷やす、一時的に安静にする、その関節を高くする、などがある。
- ・患者の症状が 3 日間以上続くようならば、詳しい検査が必要になる。症状や所見が長引くときに考えることは、インヒビターの出現、細菌性関節炎、骨折などである。
- ・適切な鎮痛剤で痛みを抑える。

[筋肉出血]

- ・適切な量の凝固因子濃縮製剤をまず投与してから診察を行う。
- ・筋肉出血の最初の徴候が見られたらすぐに、あるいは外傷後直ちに、患者の凝固因子レベルを上昇させる (48 頁の表 1 参照)。
- ・2～3 日間注射を繰り返す必要のあることが多い。神経系や血管系の障害に注意する。

[腸腰筋出血]

- ・これは筋肉出血であるが、独特な地位を占めている。見られる症状は、下腹部・鼠径部・腰背部などの痛み、股関節を伸展したときの痛みなどである。股関節を回転しても痛くない。大腿前面内側部皮膚の知覚異常などの大腿神経圧迫症状が見られることもある。急性虫垂炎に似た症状を示すこともある。
- ・直ちに凝固因子レベルを上げる (48 頁の表 1 参照)。このレベルを、症状によって、48～96 時間維持する。
- ・経過観察と疼痛コントロールのために、入院が必要である。
- ・少しでも疑いのある場合には、超音波検査や CT スキャンなどの画像診断により、診断を確定する。
- ・ハイドロコチゾン (100mg 静注) が筋肉の浮腫を軽減し、大腿神経への圧迫を軽くするかも知れない。
- ・痛みが消失するまで、患者の運動は制限する。機能を完全に回復させるには、理学療法が重要である。

[中枢神経系の出血・頭部外傷]

- ・これは医学的緊急事態である。検査する前にまず治療せよ。外傷性の頭部損傷はすべて、確実であろうと疑いで

あろうと、頭蓋内出血として治療すべきである。かなりな頭痛も同様である。さらなる症状の出現を待ったり、検査室の結果やレントゲン検査の結果を待ったりしてはいけない。かなりな頭部外傷や症状のある場合には、直ちに凝固因子レベルを上昇させるべきである（48 頁の表 1 参照）その後の投与は、画像診断の結果により決めることになる。しかし、原因がハッキリするまでは、凝固因子レベルを 48 頁の表 1 に従って維持する。頭蓋内出血が確認されたときは、適切な凝固因子レベルを 2～3 週間続けることになる。

- 迅速に医師を受診し、入院することが必要である。そして、頭部の CT スキャンまたは MRI を撮影すべきである。
- 免疫不全症の患者では、髄膜炎の症状として激しい頭痛を示すこともある。

[のど・頸部の出血]

- これも医学的緊急事態である。検査する前にまず治療せよ。かなりな外傷や症状のある場合には、直ちに凝固因子レベルを上昇させるべきである（48 頁の表 1 参照）。症状が消失するまでは、凝固因子レベルを 48 頁の表 1 に従って維持する。
- 入院の上、専門家を受診することが重要である。
- 重い扁桃炎の患者は、細菌培養や抗生物質投与に加えて、出血を予防するための凝固因子補充療法も必要かも知れない。

[急性消化管 (GI) 出血]

- 適切な量の凝固因子濃縮製剤をまず投与し、それから検査を行う。直ちに、患者の凝固因子レベルを上昇させる（48 頁の表 1 参照）。原因が明らかになるまで、凝固因子レベル（48 頁の表 1 参照表）を維持する。
- 消化管出血や急性腹症などの症状について、医学的検査が必要であり、従って入院も必要であろう。
- 貧血やショックがあれば、その治療を行う。
- 出血部位が分かれば、これを治療する。
- トラネキサム酸やアミノカプロン酸 (EACA) を、第Ⅷ因子欠乏症患者の補助的治療法として使用することができる。また、プロトロンビン複合体製剤 (PCC) で治療していない第Ⅸ因子欠乏症患者にも使用できる。

[腹腔内急性出血]

- 腹腔内急性出血は、いろいろな感染症と間違えられる。診断には、適切なレントゲン検査が必要かも知れない。上述の腸腰筋出血を除外すること。
- 直ちに、患者の凝固因子レベルを上昇させる（48 頁の表 1 参照）。原因が明らかになるまで、凝固因子レベル（48 頁の表 1 参照）を維持する。その後は専門家と相談しながら適切な治療を行う。

[眼の外傷・出血]

- まず適切な量の凝固因子濃縮製剤を投与し、それから検査をする。直ちに、患者の凝固因子レベルを上昇させる（48 頁の表 1 参照）。必要に応じて、凝固因子レベルを維持する。
- 可能な限り速やかに、眼科医を受診させる。

[腎出血 (血尿)]

- ・抗線溶剤を用いてはならない。
- ・痛みのない血尿は、48 時間の、ベッド上絶対安静と水分負荷 (体表面積 1 m² 当たり 3 リットル) で治療する。
- ・痛みがあったり肉眼的血尿が持続する場合には、患者の凝固因子レベルを上昇させる (48 頁の表 1 参照)。
- ・血尿 (肉眼的あるいは顕微鏡的) が続く場合、あるいは血尿を繰り返す場合は、泌尿器科医を受診する必要がある。

[口腔内出血]

- ・大量のプロトロンビン複合体製剤 (PCC) で治療を受けている第Ⅸ因子欠乏症患者には、抗線溶剤の全身投与を避けるべきである。
- ・第Ⅷ因子欠乏症の患者は、アミノカプロン酸 (EACA) あるいはトラネキサム酸の投与だけで、口腔内出血を止めることができるかも知れない。また、口腔内出血が長く続いたり、大量であったり、止血困難な場合に、トラネキサム酸やアミノカプロン酸 (EACA) を凝固因子製剤と併用すると止血可能になることもある。トラネキサム酸やアミノカプロン酸 (EACA) には口内洗浄用剤もある。
- ・血液を飲み込まないように、患者に指示すること。
- ・患者を診察し、必要あれば貧血の治療を行う。
- ・出血している粘膜表面に、トロンビン / フィブリン糊などを塗布することは、有効かも知れない。アイスキャンディーの形の氷も有効かも知れない。軟食が勧められている。
- ・歯科医・耳鼻科医と相談する必要があるかも知れない。

[鼻出血]

- ・血小板血栓の形成は良好なことが多いので、鼻出血がひどかったり繰り返すようであれば、凝固因子補充療法は通常必要ない。
- ・血液を飲み込むのを防ぐために、(うつむき加減に) 頭を前に出し、柔らかい血の塊を鼻からそっと出すように患者に話す。次いで、氷水に浸したガーゼを鼻孔の鼻翼部分に硬く詰め、少なくとも 20 分間は放置する。
- ・アレルギー、上気道炎、季節変動などに伴う鼻出血には、抗ヒスタミン剤や充血緩和剤などが有用である。
- ・鼻出血が長時間続いたり頻回に起こる場合には、貧血に注意し適切に治療する。
- ・出血が長引いたり繰り返すときには、耳鼻咽喉科医に相談すること。出血を止めるのに、鼻腔タンポンが必要かも知れないからである。
- ・トラネキサム酸やアミノカプロン酸 (EACA) は役に立つ。
- ・鼻出血の予防法として、環境の湿度を上げる、鼻粘膜が乾かないようにワセリンを塗る、鼻腔に生理食塩水の噴霧をする、などがある。

[軟部組織出血]

- ・ほとんどの軟部組織表面の出血は、凝固因子補充療法を必要としない。圧迫したり、冷やしたりすることが役に立つこともある。
- ・患者を診察し、出血の重症度や筋肉・神経・血管系への影響などを調べる。頭部や腹部など、重要臓器の入っ

る部位への外傷が無いことを確認する。後腹膜・陰囊・臀部・大腿などのように、あまり区切られていないスペースへの出血は、出血量が大量になることがある。このような状況が疑われた場合は、凝固因子補充療法を直ちに行うべきである。

[切り傷・擦り傷]

- ・ 浅い切り傷は、傷口を清潔にし、圧迫し、滅菌絆創膏を当てる。
- ・ 擦り傷は、清潔にし、圧迫する。
- ・ 深い切り傷は、凝固因子レベルを上げてから（48頁の表1参照）、縫合する。抜糸のときに、もう1回補充療法を必要とすることもある。

その他の治療方法

[歯科的治療]

- ・ 一般的に言って、通常の歯科検診やクリーニングには、凝固因子レベルを上昇させる必要はない。しかし、大掛かりなクリーニングが必要な場合、大量の歯垢や歯石のために歯石除去術が必要な場合などは、出血が起こり得るので、歯科治療の前後に適切な薬剤投与（即ち、凝固因子濃縮製剤、デスマプレシン（DDAVP）、抗線溶剤など）が行われていることを確認すること。局所ブロック麻酔が必要な場合には、歯科処置の前に必ず凝固因子を投与すべきである。軽症や中等症の患者に局所浸潤麻酔のみを行う場合には、凝固因子の投与は必要ないかも知れない。
- ・ 軽症・中等症の患者の場合は、止血のために、デスマプレシン（DDAVP）を使用することもある（第4章参照）。
- ・ 下顎ブロックを行う場合には、血友病Aで50%に、血友病Bで40%に、凝固因子レベルを上昇させてから行う必要がある。血友病患者でも、局所麻酔は禁忌ではない。局所麻酔に加えて、笑気や静注用麻酔剤を使用することもできる。
- ・ 抜歯に際しては、凝固因子レベルを適切な値に上昇させるように、凝固因子濃縮製剤の投与を受けていることを確認すべきである（48頁の表1参照）。トラネキサム酸やアミノカプロン酸（EACA）の投与は、凝固因子製剤よりも前に開始しても良い。アミノカプロン酸（EACA）は、抜歯の前日の夜か当日の朝に開始するが、投与量は50～100mg/kgを4～6時間ごと、5～10日間（最高、24時間に24g）である。一方、トラネキサム酸の投与量は、25～50mg/kgを6～8時間ごと、10日間経口投与、である。これらの薬剤の水剤もあり、口内洗浄に使用できる。大掛かりな処置。例えば「縫合を必要とするような処置、多抜歯など」の場合には、適切な歯科的・内科的治療を行うために、入院を必要とするかも知れない。
- ・ 乳歯が脱落するときに出血することがある。まずは、圧迫したり氷を使うようにする。もしも止血しなければ、抗線溶剤を使う（上記参照）。凝固因子補充療法が必要になるのはまれである。しかし、長い間出血が続いていたような患者は、適切な補充療法下に抜歯をする必要があるかもしれない。

[外科的手術]

- ・ 外科的手術は、血友病治療センターで行うのがよい。外科的手術を行うようなセンターは、インヒビターの検査や凝固因子レベルの連続的測定を行う能力が必要である。

- ・凝固因子の輸注により凝固異常が補正されたならば、手術的・侵襲的処置を行うことが可能になる。外科手術に慣れている血液科医師と相談することが必要である。
- ・外科手術前に、個々の患者の凝固因子補充療法に対する反応を確認すること。もしも患者の反応が十分でないときには、インヒビターの検査を行う（インヒビターの項を参照）。
- ・手術や処置の直前に、凝固因子レベルを、止血に必要な適切なレベルまで上昇させなくてはならない（48頁の表1参照）。
- ・小手術の場合は、適切な凝固因子レベルを5～7日間、あるいは創傷治癒まで維持する必要がある。大手術の場合は、10～14日間維持する。整形外科的手術・処置の場合には、もう少し長期間維持する必要があるかもしれない。

[比較的侵襲の小さな処置]

- ・侵襲のある診断的処置を行う前に、凝固因子濃縮製剤を輸注すること。このような処置として、腰椎穿刺、動脈血による血液ガス測定、生検したり擦り取る気管支鏡検査、生検を伴う消化管内視鏡検査、などがある。

[凝固因子製剤に対するアレルギー反応]

- ・反応を避けるために製剤に添付されているフィルターを使用する。
- ・予防あるいは軽くするために、抗ヒスタミン剤を用いる。
- ・使用する凝固因子濃縮製剤を他社の製品に変えると症状が軽くなることもある。

第6章 血漿中凝固因子レベルと投与期間

表1は、広く推奨されている血漿中凝固因子レベルと補充療法の持続期間を示している。凝固因子製剤の使用に制限のない国々の実情に応じた表1- Aと、凝固因子製剤の使用に制限のある国々の実情に応じた表1- Bとを示した。

表1-A

凝固因子製剤の使用に制限のない場合に推奨される血漿レベルと投与期間

出血症状	血友病 A		血友病 B	
	目標血漿レベル	持続期間 (日)	目標血漿レベル	持続期間 (日)
関節	40% - 60%	1-2, 反応が不十分なら延長	40% - 60%	1-2, 反応が不十分なら延長
筋肉 (腸腰筋を除く)	40% - 60%	2-3, 反応が不十分なら延長	40% - 60%	2-3, 反応が不十分なら延長
腸腰筋 ・初期 ・維持	80% - 100% 30% - 60%	1-2 3-5, 理学療法を行う場合は延長	60% - 80% 30% - 60%	1-2 3-5, 理学療法を行う場合は延長
中枢神経 / 頭 ・初期 ・維持	80% - 100% 50%	1-7 8-21	60% - 80% 30%	1-7 8-21
のどと頸部 ・初期 ・維持	80% - 100% 50%	1-7 8-14	60% - 80% 30%	1-7 8-14
消化管 ・初期 ・維持	80% - 100% 50%	1-6 7-14	60% - 80% 30%	1-6 7-14
腎臓 (血尿)	50%	3-5	40%	3-5
深い切り傷	50%	5-7	40%	5-7
大手術 ・術前 ・術後	80% - 100% 60% - 80% 40% - 60% 30% - 50%	 1-3 4-6 7-14	60% - 80% 40% - 60% 30% - 50% 20% - 40%	 1-3 4-6 7-14

表 1-B

凝固因子製剤の使用に制限のある場合に推奨される血漿レベルと投与期間

出血症状	血友病 A		血友病 B	
	目標血漿レベル	持続期間 (日)	目標血漿レベル	持続期間 (日)
関節	10% - 20%	1-2, 反応が不十分なら延長	10% - 20%	1-2, 反応が不十分なら延長
筋肉 (腸腰筋を除く)	10% - 20%	2-3, 反応が不十分なら延長	10% - 20%	2-3, 反応が不十分なら延長
腸腰筋 ・ 初期 ・ 維持	20% - 40% 10% - 20%	1-2 3-5, 理学療法を行う場合は延長	15% - 30% 10% - 20%	1-2 3-5, 理学療法を行う場合は延長
中枢神経 / 頭 ・ 初期 ・ 維持	50% - 80% 30% - 50% 20% - 40%	1-3 4-7 8-14(21)	50% - 80% 30% - 50% 20% - 40%	1-3 4-7 8-14(21)
のどと頸部 ・ 初期 ・ 維持	30% - 50% 10% - 20%	1-7 8-14	30% - 50% 10% - 20%	1-3 4-7
消化管 ・ 初期 ・ 維持	30% - 50% 10% - 20%	1-3 4-7	30% - 50% 10% - 20%	1-6 7-14
腎臓 (血尿)	20% - 40%	3-5	15% - 30%	3-5
深い切り傷	20% - 40%	5-7	15% - 30%	5-7
大手術 ・ 術前 ・ 術後	60% - 80% 30% - 40% 20% - 30% 10% - 20%	1-3 4-6 7-14	50% - 70% 30% - 40% 20% - 30% 10% - 20%	1-3 4-6 7-14

参考文献

- Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. Clinical practice guidelines: Hemophilia and von Willebrand's Disease: 2. Management. Edition 2, Update 2, 1999.
- Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. Clinical practice guidelines: Hemophilia and von Willebrand's Disease: 1. Diagnosis, comprehensive care and assessment. Edition 2, Update 2, 1999.
- Farrugia, A. Guide for the assessment of clotting factor concentrates for the treatment of hemophilia. World Federation of Hemophilia. 2003.
- Hemophilia of Georgia. Protocols for the treatment of hemophilia and von Willebrand disease. 2004.
- Kitchen, S and Angus McCraw. Diagnosis of hemophilia and other bleeding disorders: A laboratory manual. World Federation of Hemophilia. 2000.
- Karabus, C.,ed. Treatment guidelines for hemophilia in South Africa. South African Hemophilia Foundation.
- Kasper, C.K.,and Meirione Costa e Silva. Registry of clotting factor concentrates. Fifth edition. World Federation of Hemophilia. 2004.
- National Hemophilia Foundation. Standards and criteria for the care of persons with congenital bleeding disorders. 2002.
- Santagostino, E., P.M. Mannucci, and A. Bianchi Bonomi. Guidelines for replacement therapy for hemophilia and inherited coagulation disorders in Italy. Hemophilia. 2000. 6:1-10.
- Srivastava, A., ed. Guidelines for management of hemophilia in India. Hemophilia Federation (India).

長尾 大 (ながお たけし)

■略歴

- 昭和 36 年 3 月 東京大学医学部医学科卒業
- 昭和 41 年 3 月 東京大学大学院医学系研究科小児科修了
- 昭和 41 年 7 月 文部教官助手東京大学小児科
- 昭和 42 年 7 月 シンシナチ小児病院血液科留学
- 昭和 45 年 4 月 神奈川県立こども医療センター小児科医長
- 昭和 50 年 3 月 同上 血液科科長
- 昭和 55 年 8 月 同上 小児科部長
- 平成 3 年 6 月 同上 研究普及室長兼小児科部長
- 平成 8 年 4 月 同上 副所長兼病院長
- 平成 11 年 6 月 同上 所長
- 平成 13 年 3 月 同上 定年退職

■その他

- 社保・国保診療報酬特別審査委員会副審査委員長 (1984 ~ 1996)
- 中央薬事審議会血液製剤調査会副座長 (1989 ~ 1997)
- 公衆衛生審議会骨髄移植対策専門委員会 (1991 ~ 1995)
- 厚生省がん研究助成金小児白血病研究班班長 (1991 ~ 1995)
- 財団法人血液製剤調査機構評議員専門委員 (1991 ~)
- 同上血友病インヒビター製剤調査研究班班長 (1994 ~ 2000)
- 第 16 回日本造血細胞移植学会会長 (1993)
- 第 10 回日本エイズ学会会長 (1996)
- 厚生大臣表彰功績賞受賞 (1997)
- 昭和天皇記念学術賞受賞 (2004)

■主な編著書

- 1) 血友病
- 2) 血友病の診療
- 3) 図説血球 (血小板-止血・凝固・線溶)
- 4) Annual Review 血液
- 5) 小児白血病ハンドブック
- 6) 小児科当直医マニュアル
- 7) 小児処方ノート
- 8) こどものかかりやすい病気



日本赤十字社
JAPANESE RED CROSS SOCIETY

