

多い。

補充療法薬としてはフィブリノゲン製剤がある。

4 先天性第 XIII 因子欠乏症

congenital factor XIII deficiency

第 XIII 因子 (F XIII) のおもな作用は、可溶性フィブリン分子間に架橋を築いて不溶性の強固なフィブリンを形成することである。

診断は、凝固のスクリーニング検査では何ら異常を示さないで F XIII の定量が必要である。

出血症状は無フィブリノゲン血症と極めて類似しており、創傷治癒遅延もみられる。

補充療法薬として F XIII 製剤が市販されている。

6 後天性凝固異常症

acquired coagulation disorders

多くは複数因子の同時低下状態で、主要なものとしては、凝固因子の産生異常である重症肝障害、材料不足であるビタミン K 欠乏症、消費亢進である DIC、そして各因子に対する抗体 (インヒビター) の発生である。鑑別診断を図 6 に示す。

1 肝実質障害

liver dysfunction

a. 病因, 病態, 診断

凝固因子のほとんどは肝で生合成されるので肝実質障害では、通常、凝固因子の活性は低下する (ただし、第 V, VIII 因子はほとんど低下しない)。

しかし、出血を生じうる血中凝固因子のレベルには一定の余裕があるので、非代償性肝硬変症でも凝固因子低下による著しい出血傾向は比較的少ない。むしろ、併存する DIC を考慮する必要がある。

このような多数の凝固因子の低下状態では凝固阻止因子、線溶因子および線溶阻止因子も低下しており、いったんバランスが崩れると急激に出血か血栓

のいずれかに傾く危険性をはらんでいる。

診断は、重症の肝機能障害と凝固検査異常 (DIC の検査成績に一致しないこと) による。

b. 治療

治療は基礎疾患の改善を待たねばならないが、容易ではない。ビタミン K はほとんど無効である。重篤・緊急出血時は血友病 B 補充療法薬であるプロトロンビン複合体製剤 PCC が有効である。

2 ビタミン K 欠乏症

vitamin K deficiency

a. 病因, 病態

ビタミン K は、凝固因子 (プロトロンビン、第 VII, IX, X 因子) や凝固阻止因子 (プロテイン C, プロテイン S) の肝臓での生合成の最終段階で作用する γ -カルボキシラーゼの補因子である。ビタミン K の欠乏状態では、これら因子は γ -カルボキシグルタミン酸 (Gla) 残基を欠いていて、カルシウムイオンとの結合能力をもたない不完全な分子のまま循環している。これらは PIVKA (protein induced by vitamin K absence or antagonist) とよばれる。

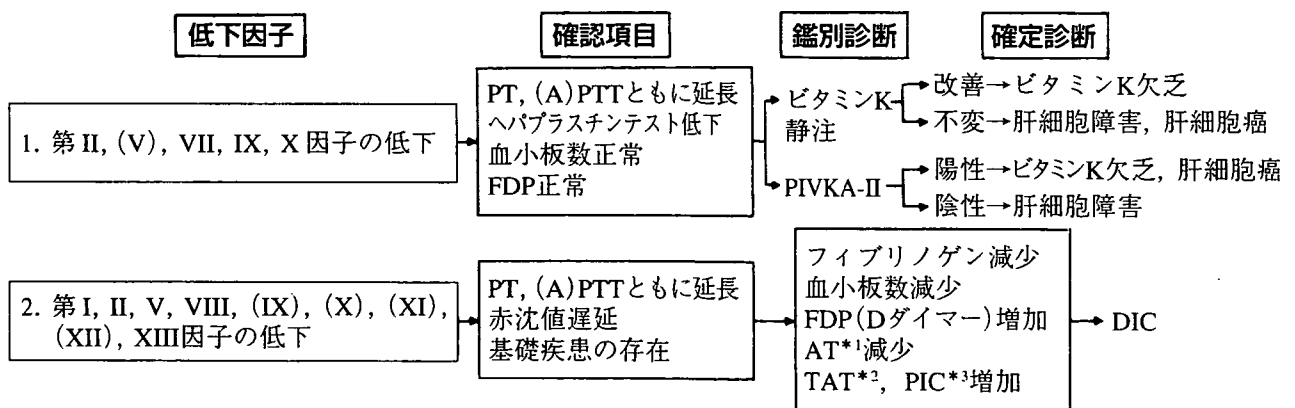
ビタミン K 欠乏をきたす疾患は年齢によって異なる。

[1] 新生児一次性出血症 (新生児メレナ) primary hemorrhagic disease of the newborn (melena neonatorum)

新生児期の生理的特徴からビタミン K の欠乏に肝の未熟性が加味されて発症する。経口栄養の開始によるビタミン K 摂取量の増加や腸内細菌叢によるビタミン K 合成能の発達により改善するので、発症は生後 1 週間以内に限られる。低出生体重児で合併しやすい。症状は主として吐血・下血である。

治療はビタミン K 製剤を静脈内投与する。早産児やハイリスク児で効果が不十分な場合には、新鮮凍結血漿 (FFP) を追加する。すべての新生児にビタミ

図 6 複数因子の低下する後天性凝固異常症の診断の進め方



*¹: アンチトロンビン, *²: トロンビン・アンチトロンビン複合体, *³: プラスミン・ α_2 -プラスミンインヒビター複合体。

ン K₂ シロップ 1 ml (2 mg) を投与し、予防している。

[2] 乳児ビタミン K 欠乏性出血症 vitamin K deficiency in infancy

ビタミン K 欠乏の原因不明な特発性と比較的明らかな続発性(二次性)に分類される。前者のビタミン K 欠乏は単一の原因ではなく、種々の悪条件が重なって発症に至るものと考えられている。一般に、母乳中のビタミン K 含量が低いこと、患児のビタミン K 吸収能が低下していること、潜在性の肝機能障害を合併していることが多いこと、ビタミン K の吸収能や利用能が低下していること、さらに、腸内細菌叢の変化によるビタミン K₂ の合成低下などが考えられる。

診断は比較的容易である。生後 1~2 か月の母乳栄養児で、不機嫌、嘔吐、易刺激性、けいれんなどがみられたら、まず、本症による頭蓋内出血を考え、血液凝固検査と脳 CT 検査などを行う。採血部位や注射部位の止血困難も本症の特徴的出血である。PT と APTT が著明に延長し、ヘパプラスチンテストが著明に低下し、PIVKA-II の増加が確認できれば診断がほぼ確定する。

治療の原則はビタミン K (ビタミン K₁ またはビタミン K₂) の静注である。数時間以内に止血が得られる。本症を疑えば検査用採血と同時にビタミン K を投与する。ヘパプラスチンテストや PT は 4~5 時間後には改善してくる。出血が重篤で止血困難な場合は、新鮮凍結血漿 (FFP) や PCC (1「血友病 A および血友病 B」 d「治療」の項参照) を用いる。

頭蓋内出血はしばしば予後不良で、後遺症を残すことも多い。最近では新生児へのビタミン K₂ シロップの予防投与によって、本症の発症は著明に減少している。

3 播種性血管内凝固

disseminated intravascular coagulation (DIC)

a. 病因、病態

DIC は重篤な基礎疾患や病態によって引き起こされる消耗性凝固障害を呈する病態である。凝固系の病的活性化の結果生成されたトロンビンにより細小血管内で多発性の血栓が形成され、その際に血小板やフィブリノゲンをはじめとする凝固因子が大量に消費されて減少する。さらにいったん血管内に生じたフィブリン血栓に対して二次線溶が亢進して著しい出血症状を呈するに至る。また、同時に血栓形成に伴う循環障害により虚血性の多臓器不全がもたらされる。

小児の DIC は大部分が急性で、主として新生児期にみられ、呼吸窮迫症候群 respiratory distress syndrome (RDS)、重症感染症、産科的疾患などによ

ることが多い (Part F「新生児学各論」第 6 章「血液疾患」の項参照)。乳児期以降では重症感染症、悪性腫瘍、外科的疾患、重症熱傷、重症肝障害のほか、骨折や手術そのもの、巨大血管腫などでも合併する。

b. 症 状

基礎疾患の症状と DIC の症状が重なって存在する。DIC の症状は多発する微小血栓による循環障害である臓器不全症状と出血症状に大別される。RDS は DIC の原因としても結果としても重要である。重症肝機能障害は DIC の重要なリスクファクターである。

出血症状としては、血小板減少、凝固因子低下および線溶亢進に伴う出血症状と種々の病態が重複している。DIC には、比較的軽い紫斑や溢血斑など皮膚・粘膜出血から、重篤な頭蓋内出血や消化管出血まで、種々存在する。

c. 診 断

DIC の診断は臨床所見と凝血的検査の両者で行う。診断基準を表 12 (別表 1~3 を含む) に示す。

凝血的検査の異常のほか、病状進行と一致しない赤沈値の改善や破碎赤血球の出現もみられる。

DIC は、一時期の検査値のみから診断することは危険である。臨床経過のなかで検査値の変動を十分見極めて診断し、治療の評価を行うことが大切である。

d. 治 療

治療は、基礎疾患の治療 (発症要因の除去)、補充療法および抗凝固療法を同時に行う。

[1] 基礎疾患の治療

まず行うべき要素であるが、容易ではない。併存するアシドーシス、低酸素症、低体温、末梢循環不全などの改善を図ることで DIC が改善されることもある。敗血症や白血病には強力な化学療法を併用し、Kasabach-Merritt 症候群では血管腫への早期放射線照射が大切である。交換輸血・血漿交換は DIC の治療のみならず基礎疾患の治療に対しても有効である。

[2] 補充療法

まず、凝固因子 (新鮮凍結血漿, FFP) や血小板の補充を十分に行う。DIC の進展が急速かつ激烈で、血小板数が 2 万~3 万 / μ l 以下になると血小板濃厚液 (PC) の急速点滴静注を行う。

DIC によって引き起こされた凝固因子や血小板の低下は、それ自体 DIC の進行を抑制する方向に作用するので補充療法は必要最小限に留めるべきである。新生児では交換輸血が第一選択である。

[3] 抗凝固療法

抗凝固療法として用いるヘパリンはそれ自体のみでは抗凝固作用はなく、アンチトロンビン (AT) と結合してはじめて抗トロンビン、抗 Xa、抗 IXa 作用

表 12 — 新生児期および乳幼児期以降の DIC 診断基準 (別表 1 ~ 3 を含む)

新生児・極低出生体重児 DIC 診断基準 (白幡ら)	
1. 基礎疾患の存在 2. 出血傾向あるいは (および) 参考条項の存在 3. 検査所見 スコア (点) 1) 血小板数 ($\times 10^3/\mu l$) 新生児・極低出生体重児ともに (a) $\leq 15, > 10$ 1 (b) ≤ 10 2 2) フィブリノゲン (mg/dl) 新生児では (a) $\leq 150, > 100$ 1 (b) ≤ 100 2 極低出生体重児では (a) ≤ 50 1 3) FDP (FDPL, $\mu g/ml$) 新生児では (a) $\geq 10, < 40$ 1 (b) ≥ 40 2 (極低出生体重児ではこの項目は使用しない)	3) FDP (D ダイマー, ng/ml) 新生児では (a) $\geq 500, < 2,000$ 1 (b) $\geq 2,000$ 2 極低出生体重児では (a) $\leq 200, < 500$ 1 (b) $\geq 500, < 2,000$ 2 (c) $\geq 2,000$ 3 4. 参考条項 1) pH ≤ 7.2 2) PaO ₂ ≤ 40 mmHg (極低出生体重児では ≤ 30 mmHg) 3) 直腸温 $\leq 34^\circ C$ 4) 収縮期血圧 ≤ 40 mmHg (極低出生体重児では ≤ 30 mmHg)
乳幼児期以降	
I. 別表1 に示す基礎疾患 得点 あり 1 なし 0 II. 別表2, 3 に示す臨床症状 1) 出血症状 ^{注1)} あり 1 なし 0 2) 臓器症状 あり 1 なし 0	V. 診断のための補助的検査成績, 所見 1) 可溶性フィブリンモノマー陽性 2) D ダイマーの高値 3) トロンビン・アンチトロンビン複合体 (TAT) の高値 4) プラスミン・ α_2 -プラスミンインヒビター複合体 (PIC) の高値 5) 病態の進展に伴う得点の増加傾向の出現. 特に数日以内での血小板あるいはフィブリノゲンの急激な減少傾向ないし FDP の急激な増加傾向の出現 6) 抗凝固療法による改善
III. 検査成績 1) 血清 FDP 値 ($\mu g/ml$) 40 \leq 3 20 \leq < 40 2 10 \leq < 20 1 10 $>$ 0 2) 血小板数 ($\times 10^3/\mu l$) ^{注1)} 50 \geq 3 80 \geq > 50 2 120 \geq > 80 1 120 $<$ 0 3) 血漿フィブリノゲン濃度 (mg/dl) 100 \geq 2 150 \geq > 100 1 150 $<$ 0 4) プロトロンビン時間 時間比 (正常対照値で割った値) 1.67 \leq 2 1.25 \leq < 1.67 1 1.25 $>$ 0	VI. ^{注1)} : 白血病および類縁疾患, 再生不良性貧血, 抗腫瘍薬投与後など骨髓巨核球減少が顕著で, 高度の血小板減少をみる場合は血小板数および出血症状の項は 0 点とし, 判定は IV-2) に従う ^{注2)} : 基礎疾患が肝疾患の場合は以下のとおりとする a. 肝硬変および肝硬変に近い病態の慢性肝炎 (組織上小葉改築傾向を認める慢性肝炎) の場合には, 総得点から 3 点減点したうえで, IV-1) の判定基準に従う b. 劇症肝炎および上記を除く肝疾患の場合は, 本診断基準をそのまま適用する ^{注3)} : DIC の疑われる患者で V. 診断のための補助的検査成績, 所見のうち 2 項目以上満たせば DIC と判定する
IV. 判定 ^{注2)} 1) 7 点以上 DIC 6 点 DIC の疑い ^{注3)} 5 点以下 DIC の可能性少ない 2) 白血病その他 ^{注1)} に該当する疾患 4 点以上 DIC 3 点 DIC の疑い ^{注3)} 2 点以下 DIC の可能性少ない	VII. 除外規定 1) 本診断基準は新生児, 産科領域の DIC の診断には適用しない 2) 本診断基準は劇症肝炎の DIC の診断には適用しない

(別表は次のページ参照)

表 12(別表 1)

- | | |
|--|--|
| <p>A. 感染症</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Gram 陰性菌感染症 2. 重症 Gram 陽性菌感染症 3. 重症ウイルス感染症 <p>B. ショック</p> <p>C. 悪性腫瘍</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 白血病 2. 癌, 肉腫の浸潤および播種性転移 <p>D. 産科疾患</p> <p>胎盤早期剥離・羊水塞栓・死胎稽留・胞状奇胎・妊娠高血圧症候群</p> <p>E. 血管内容血</p> | <p>F. 組織損傷</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 大手術後(肺, 前立腺, 睪, 副腎の手術・長時間にわたる体外循環) 2. 広範囲の外傷 3. 広範囲の熱傷 <p>G. 血管病変</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kasabach-Merritt 症候群 2. 心臓瘤・大動脈瘤 3. 血栓性血小板減少性紫斑病・溶血性尿毒症症候群 4. 膠原病 <p>H. その他</p> <p>重症呼吸窮迫症候群・移植臓器の拒絶反応・毒蛇咬傷・電撃性紫斑病など</p> |
|--|--|

表 12(別表 2)

- A. 紫斑・注射部位よりの異常出血・下血・性器出血
- B. 血尿・創傷面よりの異常出血・鼻出血・頭蓋内出血・血痰
- C. その他の出血
- D. 基礎疾患と直結する出血は 0 点とする

表 12(別表 3)

- A. 無尿・乏尿・呼吸困難・ショック・黄疸・精神神経症状・下痢
- B. 静脈血栓・動脈血栓・四肢末端壊死
- C. その他 DIC に基づくと思われる症状
- D. 基礎疾患と直結する出血は 0 点とする

などを増強, 加速する。したがって, AT 製剤(市販)も併用する。

蛋白分解酵素阻害薬は AT 量に依存することなく抗トロンビン, 抗 Xa 作用を示す。さらに抗プラスミンや血小板凝集抑制作用もあり, 有用である。

F 組織球増殖性疾患

本症は, 細網内皮症 reticuloendotheliosis やヒストサイトーシス X histiocytosis X などとよばれてきた。

本症の原因は不明な点が多い。明らかな腫瘍性増殖というよりは免疫調節系の何らかの異常により引き起こされた **Langerhans 細胞** の反応性, 浸潤性増殖であると考えられている。臨床的には進行性で悪性腫瘍と同様の経過をとる場合も少なくない。

現在, 単球・組織球系細胞は, 免疫ネットワークのなかで **抗原提示細胞** と **抗原処理細胞** に大別される。前者は樹枝状で, リンパ節濾胞内やリンパ節傍皮質内の細網細胞および骨髓や皮膚由来の Langerhans 細胞から構成される。後者は貪食能を有し, 単球やマクロファージ, 組織球からなる。

これらが増殖する組織球増殖性疾患は, その細胞

自身と増殖の性状から class I~III に分類されている(表 13)。

1 class I 組織球増殖症： Langerhans 細胞組織球症 Langerhans cell histiocytosis (LCH)

1 概 念

ヒストサイトーシス X はもともと組織球 histiocyte の性質不明(X?) の増殖を示す 3 疾患 (**Letterer-Siwe 病**, **Hand-Schüller-Christian 病** および **好酸球性肉芽腫**) の総称として用いられてきた。現在, これらの共通の所見として Langerhans 細胞の異常増殖ないし反応性増殖が考えられ, Langerhans 細胞組織球症とよばれるようになった。

発症年齢, 全身臓器浸潤の有無, 多発性か限局性か, 合併症の有無などから上記三者に一応分類されるが, 中間型や移行型もある。本症の基本病態生理を図 7 に示す。

2 分 類

a. Letterer-Siwe 病

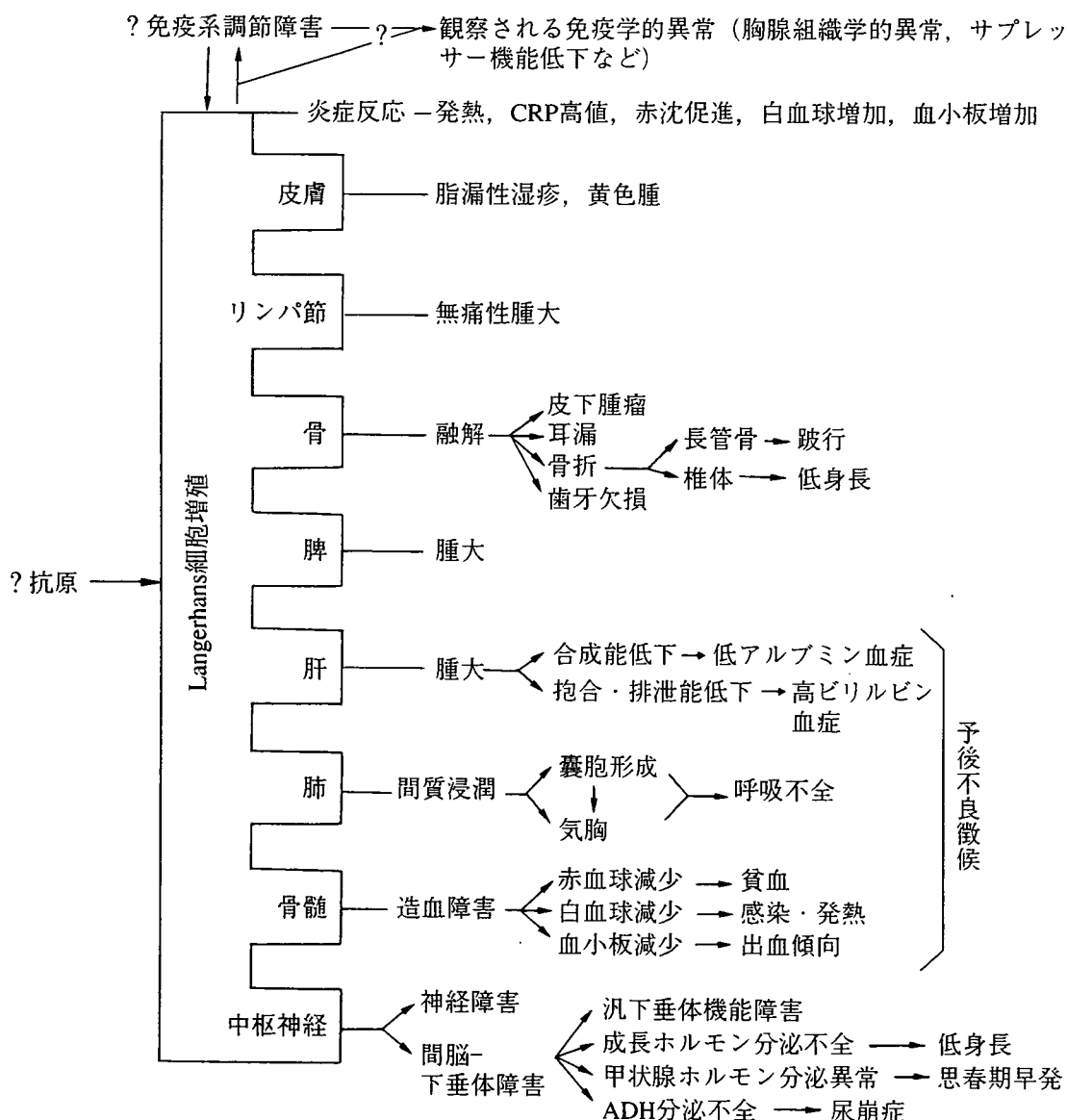
最も重症かつ悪性で広範な **臓器浸潤** がある。乳幼児に発症し, 発熱, 頭部や体幹の脂漏性湿疹(一部紫斑), リンパ節腫大, 肝脾腫を特徴とし, ほかに肺の間質浸潤や骨髓造血障害(汎血球減少症)もみられ

表 13 —小児にみられる主要な組織球増殖症性疾患の分類

class I	class II	class III
抗原提示細胞の非腫瘍性増殖	抗原処理細胞の非腫瘍性増殖	抗原処理細胞の腫瘍性増殖
Langerhans 細胞組織球症 (ヒスチオサイトーシス X)	家族性赤血球貪食性リンパ組織球症 familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis (FEL) 感染症に伴う血球貪食症候群* infection-associated hemophagocytic syndrome 亜急性壊死性リンパ節炎 subacute necrotizing lymphadenitis 巨大リンパ節腫大を伴う洞組織球症 sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy	悪性細網症 malignant reticuloendotheliosis 急性単球性白血病 (FAB 分類 M5) 真の組織球性リンパ腫

*: 感染症としてはウイルスによるものが問題となることが多く, その場合 virus-associated hemophagocytic syndrome (VAHS) とよぶ.

図 7 — Langerhans 細胞組織球症の基本病態生理



る。予後は極めて不良で、呼吸不全、肝不全、感染症、出血傾向(DIC)などにより早期に死亡する例も多いが、最近では化学療法による寛解例もみられる。

b. Hand-Schüller-Christian 病

好発年齢や重症度は Letterer-Siwe 病と好酸球性肉芽腫の中間にあり、**眼球突出**、**骨融解像 punched-out lesion**、**尿崩症**を三徴とする。この三徴候が診断時にそろっていることはむしろ少ない。皮膚病変や内臓病変もみられる。

c. 好酸球性肉芽腫 eosinophilic granuloma of the bone

年長児や若年成人にみられ、有痛性の腫瘍とその部の**骨融解像**が主要所見で、椎体の圧迫骨折などの病的骨折を伴うことも多い。予後は良好である。

3 検査所見

a. 生 検

病巣部位や骨髄穿刺、皮疹かリンパ節の生検が最も重要である。組織学的には肉芽腫様病変で、深い切れ込みのある核を有し、異型性に乏しく、細胞質に富む組織球がびまん性に増殖し、**S-100 蛋白**が陽性で、しばしば好酸球の浸潤がみられる。本**Langerhans 細胞**は CD1 陽性で、細胞質に電顕所見上 **Birbeck 顆粒**が認められる。

b. 画像診断

X 線像上全身骨の反応性所見に乏しい**骨融解像**(骨の膜様欠損)、長管骨や椎体の病的骨折に注意する。胸部 X 線像も肺病変を知るうえで大切である。

下垂体およびトルコ鞍の変化や各骨病変の程度と周囲への影響を知るには CT や MRI、Ga シンチグラフィも有用である。

c. 血液生化学所見、その他

乳幼児例では、骨髄造血障害による汎血球減少、肝病変によるアルブミン低下、AST、ALT やビリルビン高値などがみられる。CRP や赤沈の促進は病態を反映する。血清フェリチンが上昇する。尿崩症の検査(尿浸透圧、水制限試験、バソプレシン試験など)や下垂体機能検査(低身長など)も必要に応じて行う。

4 治 療

全身性、多発性のものに対しては化学療法〔ステロイド薬、メトトレキサート(MTX)、ビンブラスチン、ピンクリスチン、シクロホスファミド、エトポシド(VP-16)などの組み合わせ〕を行うが、局所性(主として好酸球性肉芽腫)のものでは搔爬術や局所放射線照射療法を行う。

尿崩症の治療は合成バソプレシンの点鼻補充療法が有効である。各ホルモン欠乏症には成長ホルモンや甲状腺ホルモンなどの補充を行う。

2 class II 組織球増殖症

a. 家族性赤血球貪食性リンパ組織球症 familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis (FEL)

乳幼児に発症し、病状や病態からは悪性組織球症(MH)と鑑別できない。同胞が同症を発症した場合に確定される。予後不良で、骨髄移植の適応である。

b. ウイルス関連血球貪食症候群 virus-associated hemophagocytic syndrome (VAHS)

EB ウイルスなど種々のウイルス感染に関連して、T リンパ球や NK 細胞の異常活性化により炎症性サイトカイン〔可溶性 IL-2 レセプター、INF- γ 、IL-6 など〕が異常高値となる(サイトカインストーム)。重症例では MH との鑑別の困難である。発熱を伴い、全身、特に頸部リンパ節腫大がみられる。

ウイルスに限らず各種の病原体感染が引き金になることもあり、infection-associated hemophagocytic syndrome (IAHS)ともよばれる。

血清フェリチンが著明に上昇し、病勢を反映する。本質的には self-limited な疾患であり、治療も特異的なものはなく、積極的な支持療法が主体となる。しかし、多臓器不全を呈する重症 VAHS にはメチルプレドニゾロンパルス療法や悪性リンパ腫に準じた治療を行う。

c. 亜急性壊死性リンパ節炎 subacute necrotizing lymphadenitis

幼児から学童にみられる良性疾患である。発熱を伴う頸部(時に腋窩)の**有痛性リンパ節腫大**がみられる。発熱は1週間~1か月に及び、悪性腫瘍や重症感染症と誤られることがある。

白血球減少、赤沈促進、CRP 強陽性、LDH 上昇などを認めるが、一過性でいずれも速やかに正常化する。生検所見が決め手となる。

3 class III 組織球増殖症

a. 悪性組織球症 malignant histiocytosis (MH)

各年齢層に発症する。原因不明の発熱持続のほか体重減少、リンパ節腫大、肝脾腫など、LCH のほぼすべての症状を呈するが、骨融解像を欠く。

検査所見は、汎血球減少、骨髄穿刺または生検標本で活発な赤血球貪食像を有する組織球由来の腫瘍細胞がみられる。肝機能障害、LDH、フェリチン、中性脂肪も上昇する。

治療は悪性リンパ腫の化学療法に準じるが、DIC を伴いやすく、予後は極めて不良である。

b. 急性単球性白血病(M5)

第11章「腫瘍性疾患」G「腫瘍各論」1「白血病」の項参照。

◆ 血友病

診断は出血症状，家族歴および検査所見から行う(表 1)。

◇ 診断基準の使い方 ◇

血友病 A は凝固第Ⅷ因子活性(FⅧ:C)が，血友病 B は第Ⅸ因子活性(FⅨ:C)

表 1 血友病の診断基準(私案)

A. 概 念

血友病は先天性に血液凝固第Ⅷ因子もしくは第Ⅸ因子活性が欠如ないし低下するために幼少時から種々の出血症状を反復する疾患である。前者を血友病 A，後者を血友病 B という。いずれも第Ⅷ(Ⅸ)因子活性が<1%は重症，1~5%は中等症，>5%~<40%は軽症に分類される。X連鎖劣性遺伝形式をとり，多くは保因者である母親を介して男子のみに発症する。

B. 主要事項

1) 出血症状

- a. 重症患者では乳児期後半に些細な打撲もしくは外傷で，斑状出血斑や皮下血腫を呈してくることが多い。
- b. 関節内出血や筋肉内出血などの深部出血が多くみられるのが特徴。
- c. 頭蓋内出血や腹腔内出血などの重篤な出血も時にみられる。
- d. 軽症~中等症患者では発症年齢が高く，自然出血はまれ。

2) 家族歴

- a. X連鎖劣性遺伝形式をとり，一般に男児にのみ発症する。
- b. 約半数は家系に血友病患者がいない孤発例である。
- c. まれに女性血友病もありうる(0.5%)。

3) 検査所見

- a. 血友病 A では第Ⅷ因子活性が単独に低下し(40%未満)，かつ，von Willebrand 因子の機能および抗原量が正常。
- b. 血友病 B では第Ⅸ因子活性が単独に低下(40%未満)する。

C. 鑑別診断

1) 血友病 A

- a. von Willebrand 病
- b. 後天性血友病 A
- c. 血友病 AB
- d. 先天性第Ⅴ・第Ⅷ因子合併欠乏症

2) 血友病 B

- a. ビタミン K 欠乏性出血症
- b. 後天性血友病 B
- c. 血友病 AB

が欠如ないし低下する先天性凝固障害症である。血友病の診断は、①幼少時から出血症状を反復すること、②X連鎖劣性遺伝を示唆する家族歴を有すること、③FⅧ：CもしくはFIX：Cが単独に欠乏もしくは低下していること[血友病Aの場合は同時に von Willebrand 因子の機能および抗原量(VWF：Ag)が正常であること]、よりなされる。①と③は必須であり、②があればさらに確実である。

a 出血症状

凝血学的な重症度により出血症状に差がみられる。すなわち、FⅧ(Ⅸ)：Cが1%未満の重症型では乳幼児期から自然出血もしくは些細な打撲・外傷による出血が頻回にみられる。中等症では自然出血はほとんどみられず、軽症例では抜歯や手術、外傷後の止血困難で発症するか、スクリーニング検査で偶然診断されることが多い。また、新生児期の出血は比較的まれであるが、ときに出生後の頭血腫や帽状腱膜下血腫がみられる。初発症状として最も多いのは皮下血腫で、皮下のしこりを伴うコイン大の紫斑が数日～数週間にわたって持続かつ反復する。この他、関節内出血や筋肉内出血などの深部出血が多くみられるが、このうち反復する関節内出血は血友病に特徴的で他の出血症にはほとんどみられない。

b 家族歴

X連鎖劣性遺伝形式をとるため、血友病患者はほとんどが男児であり、女性血友病は約0.5%とまれである(平成14年度の全国調査では血友病Aは3,841名中20名、血友病Bは842名中4名が女性)。また、家系内に血友病患者がいない、いわゆる孤発例が約半数あるが、丁寧な問診を行えば家系内に出血者のみつかることがある。

c 検査所見

出血時間は理論的には正常であるが、二次止血が不良なため、検査手技によっては、延長することもある。プロトロンビン時間(PT)は正常で、活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)は延長する。確定診断は血友病AではFⅧ：Cが40%未満、かつ、VWF：Agおよびリストセチンコファクター活性(VWF：RCo)が正常であること、血友病BではFIX：Cが40%未満に低下していることでなされる。いずれの場合も他の凝固因子の低下を伴わない。

◇今後の方向◇

血友病の診断は比較的容易であるが、VWD Type 2Nとの鑑別は一般の検査だけでは困難である。常染色体性遺伝形式をとり男女両性に出現するため、女性血友病Aと誤診される可能性があり、慎重な診断が必要である。確定診断にはVWFの第Ⅷ因子結合能が低下～欠如していることを証明しなければならない。

◆ von Willebrand 病

診断は出血症状，家族歴および検査所見から行う(表 1)。

表 1 von Willebrand 病の診断基準(私案)

A. 概念

von Willebrand 病(VWD)は VWF の量的もしくは質的異常により一次止血不全または不良が起こり，幼児～学童期から皮膚・粘膜出血を反復する常染色体性の遺伝性疾患である。VWD はその異常により 3 つのタイプに分類されている。Type 1 は VWF の量的低下症，Type 2 は VWF の機能異常症，Type 3 は VWF 完全欠損型である。さらに Type 2 は 2A, 2B, 2M および 2N の 4 型に細分類され，Type 2A は VWF サブユニットの重合異常，Type 2B および 2M は GP I b 依存性血小板凝集能の異常，Type 2N は第Ⅷ因子結合能の異常である。

B. 主要事項

1) 出血症状

- a. 皮膚・粘膜出血が特徴である。
- b. 幼児～学童期に鼻出血もしくは紫斑で発症することが多い。
- c. 口腔内出血や外傷・抜歯後の止血困難，消化管出血もみられる。
- d. 女性患者の場合には過多月経や分娩後の過剰出血もみられる。

2) 家族歴

- a. 多くは常染色体優性遺伝形式をとり，男女両性に発症する。
- b. Type 3 および Type 2 の一部は常染色体劣性遺伝形式をとる。

3) 検査所見

- a. 一般に出血時間は延長し，血小板数は正常(Type 2B は軽度低下)である。
- b. PT は正常で aPTT は延長し，第Ⅷ因子活性は低下する。
- c. VWF : RCo は低下する(Type 2N は正常～軽度低下)。
- d. VWF : Ag は低下する(Type 2A, 2B, 2M, 2N は正常～低下)。

C. 鑑別診断

- 1) 血友病 A もしくは血友病 A 保因者
- 2) Bernard-Soulier 症候群
- 3) Glanzmann 血小板無力症
- 4) 後天性 von Willebrand 病

VWF : von Willebrand 因子，VWF : RCo : リストセチンコファクター活性

VWF : Ag : von Willebrand 因子抗原，GP I b : 血小板膜糖蛋白 I b

PT : プロトロンビン時間，aPTT : 活性化部分トロンボプラスチン時間

❖ 診断基準の使い方 ❖

㊦ 診 断

VWDのうち、最も多い Type 1 の診断は、①反復する皮膚・粘膜出血、②常染色体優性遺伝を示唆する家族歴、③von Willebrand 因子抗原 (VWF : Ag) とリストセチンコファクター活性 (VWF : RCo) の低下、があれば確定する。また、①+③や②+③の場合、possible VWD と診断される。しかし、血液型が O 型では、VWF : Ag および VWF : RCo が軽度～中等度低下するので、これらが血液型別対照群の -2SD を下回ることで鑑別する。Type 2A と 2M ではともにリストセチン惹起血小板凝集 (RIPA) が低下するが、前者は VWF 高分子マルチマーが欠損し、後者は正常である。Type 2B では RIPA が亢進し、2N では第Ⅷ因子結合能が低下する。Type 3 では VWF の完全欠損がみられ、第Ⅷ因子活性 (FⅧ : C) も数%まで低下する。

❖ 今後の方向 ❖

軽症 VWD は、単に鼻血の出やすい人として見逃されている可能性があり、積極的な診断により診断率が向上するものと思われる。

5. von Willebrand 病に対する治療法は？

1 序論

血液凝固異常症全国調査平成 18 年度報告書によると、わが国における von Willebrand 病 (VWD) 生存者の報告数は 843 名で、先天性血液凝固異常症の中では、血友病 A、血友病 B に次いで 3 番目となっている¹⁾。しかし、VWD の中には軽症で診断されていないケースがかなり存在すると考えられ、その頻度は血友病 A よりもずっと多い 1% にも及ぶと推定されている²⁾。

VWD の病型は、大きく 2 つに分けられる³⁾。1 つは量的異常であり、量的異常はさらに部分的欠乏 (タイプ 1) と、ほぼ完全な欠損 (タイプ 3) に分類される。タイプ 1 の von Willebrand 因子 (VWF) 活性は通常 10 ~ 40% の間にある。一方、もう 1 つは質的異常で、4 つの病型に分類されている。すなわち、VWF は基本ユニットが重合してさまざまなサイズのマルチマーを形成するが、重合障害により血小板粘着活性の強い高分子マルチマーが選択的に欠損する病型 (タイプ 2A)、分子異常により血小板糖蛋白 Ib-IX-V (GPIb α) への親和性が異常に亢進していて、特に親和性が強い高分子マルチマーが流血中で血小板と結合するために、結果として血漿中の VWF が減少する病型 (タイプ 2B)、VWF マルチマーは通常サイズの分布にもかかわらず著しく血小板への粘着活性が低下している病型 (タイプ 2M)、第 VIII 因子への親和性の著しい低下を示す病型 (タイプ 2N) である。以下に示すように VWD の止血治療を行うにあたっては、これらの病型を考慮する必要がある (表 1)⁴⁾。

表 1 病型別にみた製剤の選択方法 (文献 4 を一部改変)

病型	通常の実肢	代替(併用)療法
1	DDAVP*	抗プラスミン薬、エストロゲン製剤 (過多月経)
2A	DDAVP*	VWF 濃縮製剤**
2B	VWF 濃縮製剤	
2M	DDAVP*	VWF 濃縮製剤**
2N	DDAVP*	VWF 濃縮製剤**
3	VWF 濃縮製剤**	DDAVP、血小板輸血
インヒビター陽性	rFVIII濃縮製剤	rFVIIa 製剤

* DDAVP に対する反応は患者間でかなり差があるので、あらかじめ輸注試験を行ってその効果を確認しておく (特にタイプ 2A)。もし反応が不良であれば、最初から VWF 濃縮製剤を輸注する。

** 日本で使えるのは、コンファクト F とコンコイト HT。

2 指針

VWD の止血管理についてはさまざまなプロトコールやガイドラインが呈示されていて⁴⁻⁷⁾、

多かれ少なかれ報告者間で差異がある。たとえば、大きな手術を行う時の止血管理について Michiels ら⁷⁾ は、VWF を含有する血液濃縮製剤をまず 60 ~ 80 単位/kg, one shot で輸注し、引き続き 40 単位/kg を 12 時間毎に数日間輸注、その後は 24 時間毎に 30 単位/kg を 2 ~ 4 日間輸注する方法を提唱している。一方、Federici⁴⁾ は 50 単位/kg をボラスで投与後、同量を毎日あるいは隔日に投与して、少なくとも 7 日間は VWF 活性を 70% 以上に維持するプロトコルを提案しているが、両者のいずれが適切か、しっかりとした臨床的エビデンスがあるわけではない。そこで本稿では、臨床的に理解しやすい Federici のプロトコルを中心に治療指針を示す。

(1) DDAVP (1-deamino-8-D-arginine vasopressin, デスモプレシン注 4 μ g: 協和発酵)^{8,9)}

血管内皮細胞に作用して VWF を血中に放出させることにより、血中の VWF の濃度を増加させる。後述する血液製剤と比べて安価なことから、血液伝播性病原体の感染リスクがないことが利点で、タイプ 1、タイプ 2A およびタイプ 2M の VWD に適応がある。一方、タイプ 3 には無効、タイプ 2B には原則禁忌である。なぜかタイプ 2N の中には DDAVP の投与後、第 VIII 因子活性が著明に上昇する例がある¹⁰⁾。

用法: 国際的には 0.3 μ g/kg を 50ml の生食水に希釈後 30 分かけて緩徐に静注するやり方がスタンダードであるが、わが国では 0.4 μ g/kg を 20ml の生食水に希釈後 10 ~ 20 分かけて静注することになっている。また、欧米では、皮下注や点鼻も行われているが、わが国では認められていない (尿崩症の治療に用いられる点鼻液とスプレーは濃度が薄いため VWD には無効である)。

効果: VWF と第 VIII 因子活性 (F VIII:C) は 30 ~ 60 分以内に 3 ~ 5 倍まで上昇し、通常 6 ~ 8 時間高値を維持する (わが国の治験では 24 時間後に投与前値に復した)。同一患者での反応は間隔をおいて繰り返し投与した場合ほぼ一定しているが (ただし、短い間隔で頻回に投与すると VWF が枯渇するために効果が減弱する)¹¹⁾、VWF/F VIII:C の増加の程度には個人差があるので、タイプ 1 あるいはタイプ 2A VWD の診断がついた時点で、あらかじめ DDAVP 輸注試験を行ってその効果を確かめておく。

副作用として、一過性頻脈や頭痛がみられるが、頻回に投与しなければ抗利尿作用による低ナトリウム血症や水中毒はまれである。

(2) VWF 濃縮製剤^{12,13)}

タイプ 2B とタイプ 3 の VWD の他、DDAVP に反応が悪い全ての患者と、長期間 VWF/F VIII:C を高いレベルに維持する必要がある場合には、濃縮製剤の輸注が必要になる。わが国では 5 種類の第 VIII 因子製剤が市販されているが、このうちコンファクト F (化血研) とコンコエイト HT (ベネシス・三菱ウェルファーマ) にのみ VWF が十分量含有されている。

用法: それぞれの出血・観血的処置時の投与量の目安を表 2 に示す⁴⁾。出血をコントロールする VWF の最少濃度を明示した前方視的研究はないが、イタリアの大規模な後方視的研究では 30% 超と報告されている¹⁴⁾。

副作用: 現在使用されている製剤では少なくとも既知の血液伝播性ウイルスに感染するリスクはない。一方、繰り返し投与すると VWF とともに輸注された第 VIII 因子と患者自身が産

表2 DDAVP に対する反応が不良な von Willebrand 病患者への VWF/FⅧ 濃縮製剤の投与方法
(文献 4 を一部改変)

出血・処置の内容	1 回投与量	投与回数	目標とする第Ⅷ因子活性
大手術	50 単位/kg	1~2 日に 1 回	少なくとも 7 日間以上 50% 以上に維持する
小手術	30	1~2 日に 1 回	少なくとも 5~7 日間は 30% 以上に維持する
拔牙	20~40	単回投与	6 時間後まで 30% 以上に維持する
特発性あるいは外傷性出血(軽症)	20~40	単回投与	6 時間後まで 30% 以上に維持する
特発性あるいは外傷性出血(重症)	50~60	初回投与	創傷治癒が終わるまでの少なくとも 7 日間は
	40	12 時間毎数日間	60% 以上に維持する
	30	24 時間毎 2~4 日間	

生じた第 VIII 因子が合わさって第 VIII 因子の過上昇をきたし、特に術後患者では深部静脈血栓症のリスクが増加するので、輸注している間は毎日 F VIII:C を測定し、50 ~ 150% の間に収まるように投与量を調節することが望ましい⁴⁾。

定期補充療法: 繰り返し消化管や関節内に出血を起こす重症 VWD には、濃縮製剤 20 ~ 30 単位/kg を週 1 ~ 3 回輸注する定期補充療法が有効である^{15, 16)}。

(3) その他の製剤

口腔内出血, 鼻出血, 消化管出血, 過多月経には抗プラスミン薬が有効である。トラネキサム酸 15 ~ 25mg/kg を 1 日 3 ~ 4 回, 経口もしくは静脈内に投与する。うがいなどの局所使用も有効である。後出血を防ぐため, 止血確認後も数日間服用した方がよい。ただし, 尿路の出血には禁忌である。その他, 経口避妊薬 (エストロゲン製剤) は VWD の過多月経のコントロールにきわめて有用である。

3 エビデンス

1) 吉田邦男, 他 (臨牀と研究. 1986; 63: 1385-402) (prospective study)⁹⁾

目的: 日本人の血友病 A および VWD 患者に対する DDAVP の止血効果を検討する。

方法: 18 例の VWD 患者 (タイプ 1 が 10 例, タイプ 2A が 8 例) に DDAVP 0.4 μg/kg を投与して, 経時的に F VIII:C, VWF 抗原量, F VIII:リストセチン・コファクター (RCof) 活性を測定したあと, 出血時に投与して止血効果を評価した。

結果: タイプ 1 ではいずれのパラメータも 1 時間後に約 4 倍に増加 (タイプ 2 ではそれぞれ 3, 2, 4 倍に増加) したあと漸次減少して 24 時間後に前値に復した。出血症状に対する止血効果は, 著効 8 例, 有効 3 例であった。

結論: わが国の VWD 患者でも欧米からの報告とほぼ同様の効果が観察された。

2) 齋藤英彦, 他 (基礎と臨床. 1993; 27: 579-600) (prospective study)¹³⁾

目的: 日本人の VWD 患者 (病型は問わない) にコンファクト F を投与した時の薬物動態と止血効果を明らかにする。

方法: 16 例の VWD 患者に対してコンファクト F を, RCoF 活性として 50 単位/kg を単回投与して薬物動態を検討したのち, 14 症例について出血時の止血効果を検

討した。RCofの半減期はタイプ1が25.6時間、その他のタイプは14.8～16.4時間で、回収率は107～132%の間であった。止血効果はタイプ2Aが92.5%、その他はいずれも100%であった。副作用はみられなかった。

結論：本製剤はいずれの病型のVWD患者においても有用な止血薬である。

4 根拠となった臨床研究の問題点と限界

それぞれの治療製剤の有用性については多くの臨床研究で確認されているが、はじめに述べたように、さまざまな出血に対する各製剤の用法、用量については、これらを比較した大規模な前方視的研究が欠如していて、多分にエキスパートの経験に準拠している。なお、DDAVPについては、国際血栓止血学会VWF標準化委員会のもとで、薬物動態と臨床効果を併せて評価する大規模な観察研究が進行中である。

5 本邦の患者に適応する際の問題点

特にないが、DDAVPの用法、用量が日本と欧米で異なっている点に注意が必要である。

6 コメント

タイプ3 VWDの患者にVWF濃縮製剤を輸注するとVWFに対するインヒビターが発現して、VWF濃縮製剤の止血効果が失われることがある。

おわりに

日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会は、血友病Aと血友病Bに対する凝固因子補充療法のガイドラインを作成中である。今後はVWDのガイドラインも作成されて、次版の本書に掲載されることを期待したい。

■文献■

- 1) 血液凝固異常症全国調査運営委員会. 血液凝固異常症全国調査 平成18年度報告書. 東京: エイズ予防財団; 2007. p.2-9.
- 2) Rodeghiero F, Castaman G, Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand disease. *Blood*. 1987; 69: 454-9.
- 3) Sadler JE, Budde U, Federici AB, et al. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. *J Thromb Haemost*. 2006; 4: 2103-14.
- 4) Federici AB. Management of inherited von Willebrand disease in 2006. *Semin Thromb Hemost*. 2006; 32: 616-20.
- 5) Hemophilia of Georgia, USA. Protocol for the treatment of haemophilia and von Willebrand disease. *Haemophilia*. 2000; 6 Suppl 1: 84-93.
- 6) Mannucci PM. Treatment of von Willebrand disease. *N Engl J Med*. 2004; 351: 683-94.
- 7) Michiels JJ, Gadisseur A, van der Planken M, et al. Guidelines for the evaluation of intravenous desmopressin and von Willebrand factor/factor VIII concentrate in the treatment and prophylaxis of bleeding in von Willebrand disease types 1, 2 and 3. *Semin Thromb Hemost*. 2006; 32: 636-45.
- 8) Mannucci PM, Ruggeri ZM, Pareti FI, et al. A new pharmacological approach to the

management of hemophilia and von Willebrand disease. *Lancet*. 1977; 1: 869-72.

- 9) 吉田邦男, 安部 英, 池田康夫, 他. 血友病 A および von Willebrand 病患者に対する 1-d-aminocaproic acid (DDAVP) の止血効果—多施設臨床試験成績. *臨床と研究*. 1986; 63: 1385-402.
- 10) Federici AB, Mazurier C, Berntorp E, et al. Biological response to desmopressin in patients with severe type 1 and type 2 von Willebrand disease: results of a multicenter European study. *Blood*. 2004; 103: 2032-8.
- 11) Castaman G, Federici AB, Rodeghiero F, et al. von Willebrand's disease in the year 2003: towards the complete identification of gene defects for correct diagnosis and treatment. *Haematologica*. 2003; 88: 94-108.
- 12) Budde U, Metzner HJ, Müller HG. Comparative analysis and classification of von Willebrand factor/factor VIII concentrates: impact on treatment of patients with von Willebrand disease. *Semin Thromb Hemost*. 2006; 32: 626-35.
- 13) 齋藤英彦, 高松純樹, 稲垣 稔, 他. von Willebrand 病に対する加熱第 VIII 因子濃縮製剤コンファクト F の止血効果. *基礎と臨床*. 1993; 27: 579-600.
- 14) Mannucci PM, Federici AB. Antibodies to von Willebrand factor in von Willebrand disease. *Adv Exp Med Biol*. 1995; 386: 87-92.
- 15) Federici AB, Gianniello F, Canciani MT, et al. Secondary long-term prophylaxis in severe patients with von Willebrand disease: an Italian cohort study. *Blood*. 2005; 106: 507a (abst 1782).
- 16) Berntorp E. Prophylaxis and treatment of bleeding complications in von Willebrand disease type 3. *Semin Thromb Hemost*. 2006; 32: 621-5.

〈白幡 聡〉

血友病

たき まさし
瀧 正志

聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院 小児科・周産期センター

ガイドラインの現況

我が国の血友病治療のガイドラインは、出血時の補充療法基準と手術時の補充療法基準¹⁾が1981年に、在宅自己注射ガイドライン²⁾が1993年に作成されたが、十分な科学的なエビデンスに基づいて検討されたものとは言い難い。我が国では5,000～6,000人の血友病患者が1,000以上の医療施設で治療されているため施設間差が大きく、血友病治療全体のガイドラインの策定が望まれていた。そこで、日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会により、血友病治療ガイドラインの作成が開始された。最初の基本ガイドラインは在宅自己注射療法³⁾に関するもので、適正な運用法に関する指針として作成された。現在、インヒビターのない患者に対する凝固因子補充療法のガイドラインおよびインヒビター患者の止血治療ガイドラインが作成中であり、近い将来、我が国の血友病治療の系統的なガイドラインが作成される予定である。

どういう疾患・病態か

血友病は凝固第Ⅷ因子あるいは第Ⅸ因子の欠乏することにより血液の凝固過程が遷延する遺伝性の出血性疾患であり、前者を血友病A、後者を血友病Bという。ともにX連鎖劣性遺伝性であることから、ごく一部の例外を除き男性に発症する。両病型の臨床症状に差異はない。出血症状の特徴は反復性の関節内血腫と筋肉内血腫である。頭蓋内出血、消化管出血、血尿などの臓器出血も稀ではない。その他、口腔内出血、鼻出血、皮下血腫、紫斑など出血症状は多岐にわたる。出血の頻度と程度は、一般的に凝固因子活性と逆比例する。1%未満を重症、1%以上5%以下を中等症、5%以上を軽症と分類する。以前は関節拘縮などによる肢体不自由や出血死等で予後不良の疾患であったが、近年の治療薬や治療法の進歩により普通の人と変わらない学校生活、社会生活が可能となった疾患である。

治療に必要な検査と診断

血友病の診断のための検査の手順を図1に示した。血友病は、血小板数、出血時間、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間の4種類の組合せによる出血傾向スクリーニング検査のうち、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) のみが延長する疾患である。APTTが単独で延長した場合、まず補正試験を行い、循環抗凝血素 (ループスアンチコアグラントおよび内因系の凝固因子に対する抗体) を否定する。次いで、第Ⅷ因子活性、第Ⅸ因子活性を測定する。第Ⅸ因子の低下が認められれば血友病Bと診断する。第Ⅷ因子活性の低下が認められた場合はフォンヴィレブランド因子を測定し、異常が

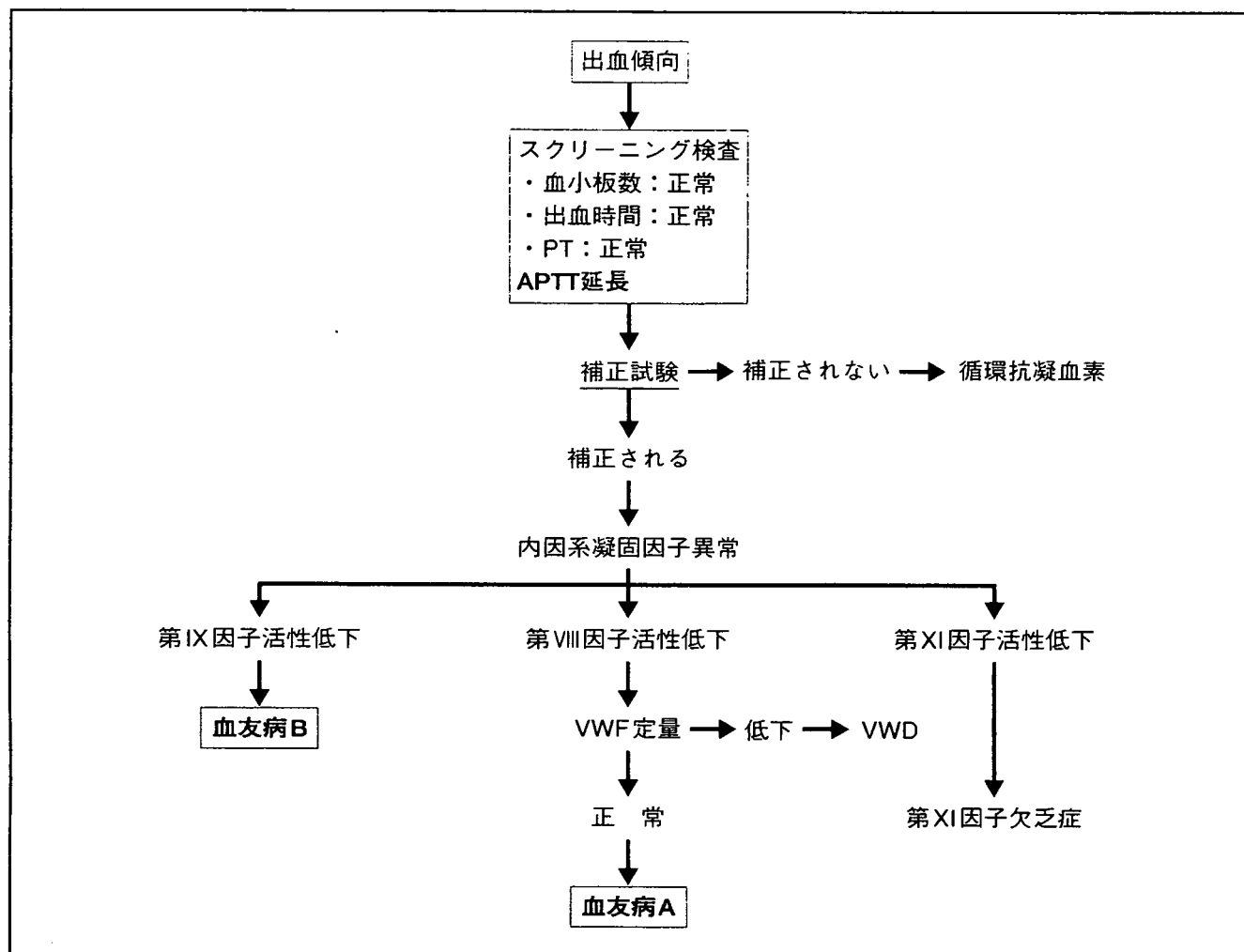


図1 血友病診断のための検査の手順

なければ血友病Aと診断する。軽症のフォンヴィレブランド病は出血時間が正常のことが多く、重要な鑑別すべき疾患である。第XI因子欠乏症、接触因子系の第XII因子、高分子キニノゲン、プレカリクレイン異常症も同様の検査所見を示すが、接触因子系の異常は出血傾向を示さない。治療を行う際に重要な検査は、回収率、半減期、インヒビターの測定である。インヒビターは血友病Aの15～30%、血友病Bの約5%に発生するので、止血効果が悪い場合はもちろんのこと、定期的（例えば数ヵ月に1度）に検査する必要がある。インヒビター値が5ベセスダ単位未満では中和療法で止血できるが、5以上の場合は中和療法では困難なことが多く、バイパス療

法で対処する。

+

治療の実際

出血時は可及的速やかに出血時の補充療法基準（表1）に準じて凝固因子製剤の投与を行い、安静、冷却、圧迫、挙上などの基本的な対処を行う。最近、出血時に止血をはかるだけでなく関節内出血などのspontaneous bleedingを阻止すべく、非出血時に欠乏する凝固因子を長期間にわたり定期的に補充する止血管理法が北欧を中心に行われ、経済的に豊かな多くの国では治療法の主流となろうとしている。この治療法を、欧米ではprophylaxisと呼び、我が国では定期補充療法⁴⁾（regu-

表1 血友病患者の出血時，手術時の補充療法基準

出血部位および重症度		初回投与より止血まで			止血後の維持			
		目標因子レベル (%)	1回投与量 (U/kg)	1日投与回数 (回/日)	目標因子レベル (%)	1回投与量 (U/kg)	1日投与回数 (回/日)	投与日数
頭蓋内出血		80以上 (60以上)	40以上 (60以上)	2 (2)	40 (30)	20 (30)	1 (1)	7 (7)
筋肉内 吐血・下血 喀血 血尿 挫創・挫傷 穿刺	重症	80 (60)	40 (60)	2 (2)	40 (30)	20 (30)	1 (1)	4 (4)
	軽症	40 (30)	20 (30)	1~2 (1)	20 (15)	10 (15)	1 (1)	2 (2)
関節内 歯肉 口腔内咬傷 表在性創傷 打撲 運動療法	重症	40 (30)	20 (30)	1~2 (1)				
	軽症	20 (15)	10 (15)	1~2 (1)				

() 内は血友病B

(2) 手術時の補充療法

		第1日		第2~3日	第4~7日	第8~14日
		術前	術後12時間			
大手術	目標因子レベル (%)	100 (75)	100 (75)	50~100 (40~75)	50~100 (40~75)	50 (40)
	投与量 (U/kg)	50 (75)	50 (75)	40 (50)	40 (50)	25 (40)
	回数 (回/日)	1 (1)	1 (1)	2~3 (2)	1~2 (1)	1 (1)
小手術	目標因子レベル (%)	80 (60)	50~80 (40~60)	30~50 (40~60)	20~30 (20~30)	
	投与量 (U/kg)	40 (60)	30 (40)	20 (40)	15 (20)	
	回数 (回/日)	1 (1)	1 (1)	2 (1~2)	1~2 (1)	
抜歯	目標因子レベル (%)	40 (30)		30 (20)		
	投与量 (U/kg)	20 (30)		15 (20)		
	回数 (回/日)	1 (1)		1 (1)		

() 内は血友病B

(文献1：安部 英 他より引用)

lar replacement therapy) と呼ぶ。関節障害発症前に開始する一次定期補充療法と、それ以外の二次定期補充療法に大別される。方法は、トラフ値を1%以上に保つことを目標に、血友病Aには体重1kgあたり25~40単位を週に3回(あるいは隔日)、血友病Bには25~

40単位を週に2回(あるいは2日ごと)の投与を行うスウェーデン方式が有名である。



血友病患者の治療は、単に出血時の対応だ

けでなく長期的なトータルケアを必要とするため、疾患が疑われた場合、専門医に紹介し、治療の役割分担をすることが大切である。また、インヒビターが出現した場合には、治療が容易でないので専門医に相談することが望ましい。

専門医からの ワンポイントアドバイス

血友病治療は未だ根治治療が確立されていない。しかし、在宅自己注射療法、定期補充療法の早期導入および適切な運用、疾病に対する教育、などでQOLを高めることが可能な疾患となった。出血時

に凝固因子製剤を注射するだけでなく、長期的視野に立ち、トータルケアを提供することが大切である。

文 献

- 1) 安部 英 他：厚生省血液研究事業血液凝固因子及び血液凝固阻害物質に関する研究，昭和56年度研究報告。
- 2) 厚生省健康政策局・日本医師会監修，在宅自己注射マニュアル等作成委員会 編集：'93在宅自己注射法（血友病・下垂体性小人症）ガイドライン。
- 3) 日笠 聡 他：血友病在宅自己注射療法の基本ガイドライン（2003年版）。血栓止血誌 14：350-358, 2003
- 4) 瀧 正志：血友病に対する定期補充療法。日小血会誌 19：67-73, 2005

海外における遺伝子組換え活性型凝固第VII因子製剤 (注射用ノボセブン®)の高用量単回投与に関する臨床研究

白幡 聡*

Clinical studies for single/ high dose treatment of recombinant activated factor VII
in foreign countries

Akira SHIRAHATA*

Key words: rFVIIa, hemophilia, inhibitor, single dose, high dose

はじめに

凝固因子製剤を輸注された血友病患者に、欠乏している血液凝固因子に対するインヒビターが発現することがある。ひとたびインヒビターが発現すると凝固因子製剤による補充療法の止血効果が減弱ないし消失するため、その後の止血治療が困難になる。遺伝子組換え活性型凝固第VII因子製剤(rFVIIa:注射用ノボセブン®, ノボノルディスクファーマ株式会社)は、インヒビターを保有する血友病AおよびB患者の止血を目的に開発されたバイパス製剤で、我が国でも2000年3月に承認され、広く使用されている。その用法及び用量は、「初回投与量として90 µg/kg, その後は60~120 µg/kgを臨床的改善が観察されるまで2~3時間ごとに投与すること」となっている。ちなみにKeyらの在宅注射療法に関する報告では、軽度~中等度の出血に対し、rFVIIaの投与が平均2.2回必要であった¹⁾。一方、我が国の市販後調査にお

いて、全出血528エピソード中438エピソード(82%)では複数回のrFVIIaの投与がなされていた²⁾。しかしながら乳幼児など血管確保が難しい患者に対して、繰り返し静脈穿刺を行うことは、在宅注射を導入する上で障壁となる。医療施設に受診してrFVIIaを投与される場合も長時間、当該施設への滞在を強いられるなど、患者・家族のQOLに悪影響を及ぼす。そこで、この問題を解決するために、高用量のrFVIIaを投与することによりできるだけ一回で止血を図る方法(以後、高用量単回投与と呼ぶ)が試みられるようになった。我が国においてもrFVIIaの高用量単回投与の有用性を明らかにする目的で、270 µg/kg単回投与と、90 µg/kg, 3回投与の安全性と有効性を比較する医師主導型臨床試験が進行中であるが、先行して実施された海外での症例観察および臨床試験の成果が発表されているので、本総説ではこれら海外における高用量単回投与に関する血友病患者の成績を紹介する(表1)。

*産業医科大学小児科〔〒807-8555北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1〕

Department of Pediatrics, University of Occupational and Environmental Health, Japan〔1-1 Iseigaoka, Yahatanishi-ku, Kitakyushu city, 807-8555〕

Tel: 093-691-7254 Fax: 093-691-9338 e-mail: akira-s@med.uoeh-u.ac.jp

受付日: 2007年3月12日 受理日: 2007年4月16日