

## II. 診断

- ・打撲後数日が経過してから発症することもあるため、外傷歴など原因となる事象に心あたりがなくても、頭蓋内出血を疑わせる症状が発現した場合は、頭蓋内出血を考慮して対応すべきである。

- ・頭蓋内出血の既往歴がある場合は、再発率が高い。

### ● 発生頻度 (表3)

- ・血友病患者の全年齢層における頭蓋内出血発生頻度は約20%前後といわれているが今回、平成19年度のQOL全国調査では22.1%であった。

- ・頭蓋内出血は血友病患者の死因の1/2～1/3を占める。

- ・血友病の重症度は頭蓋内出血の発症頻度に影響しないとの報告もあるが、一般的には凝固因子活性1%未満の重症例に多い。

- ・血友病Aと血友病Bとの間には差はないと報告されている。

### ● 初発症状 (表4)

- ・主な症状は、一般の頭蓋内出血と同様で、嘔気・嘔吐、頭痛、痙攣、傾眠傾向などが認められる。

- ・乳幼児の場合、不機嫌、発熱、元気がないなど感冒様症状を呈することが多い。

### ● 出生直後の頭蓋内出血 (表5)

- ・新生児の頭蓋内出血発症率は全出生児の0.1～1.5%といわれているが、血友病新生児の頭蓋内出血発症率は1～4%と、きわめて高い。

- ・頭蓋内出血が血友病児の初発症状になることも多く、血友病との診断がつく前の発症とな

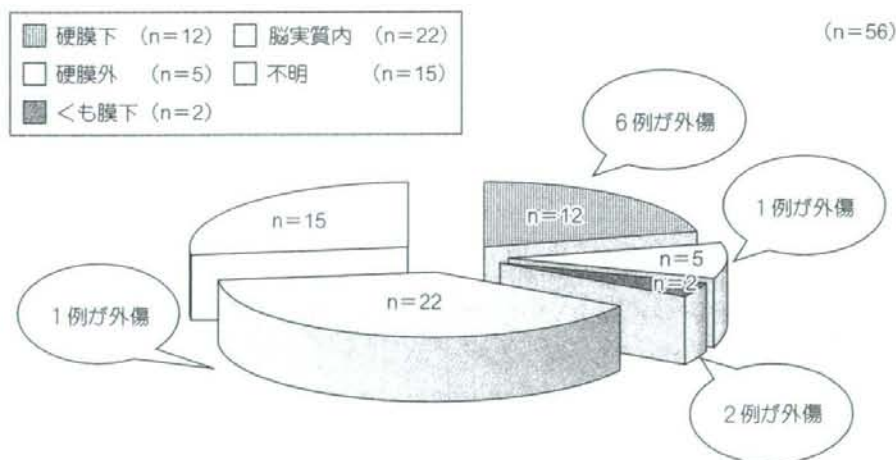


図2 血友病患者における頭蓋内出血部位 (静岡県立こども病院)  
静岡県立こども病院では出血部位として脳実質内が約4割を占めている。

厚生労働省「血液凝固異常症のQOLに関する研究」：平成19年度調査<sup>11)</sup>  
(n=184)

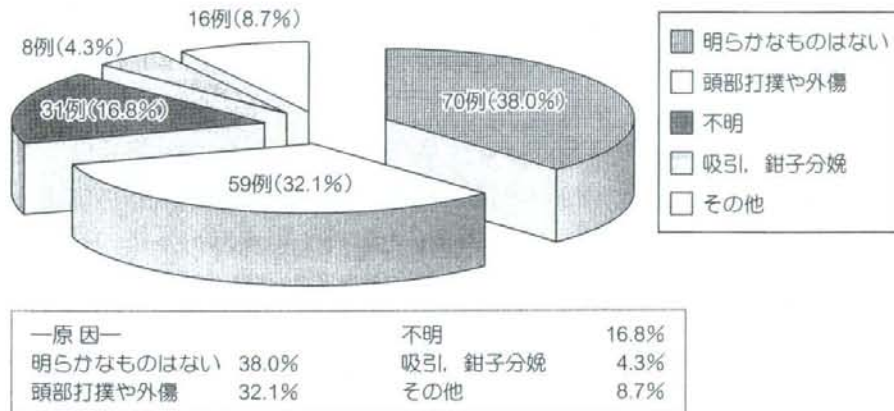


図3 わが国における頭蓋内出血の原因  
QOL 全国調査では約4割が誘因が不明となっている。

表3 血友病頭蓋内出血の発生頻度

	静岡県立こども病院	平成19年度調査報告：厚生労働省 「血液凝固異常症のQOLに関する研究」 <sup>11)</sup>
ICHの発生率	18.8% (31/165例；A 29例、B 2例)	22.1% (184/831例)
発生回数	(のべ56回)	
	1回 17例 (55%)	
	2回 5例	
	3回 7例 (45%)	
	4回 2例	
重症度別発生率		
	重症 26.0%	重症 25.1%
	中等症 10.0%	中等症 20.4%
	軽症 6.0%	軽症 16.9%
発症年齢1カ月未満		16.9%

約半数の症例で、頭蓋内出血 (ICH) の再発がみられた。また、出血は重症度には関係なく認めている。

るため、家族や医療関係者の注意が行き届かず、発見や治療が遅れがちである。

- ・脳機能障害や、発達遅延、四肢麻痺などの後遺症を残すことが多い。
- ・早期診断のためには血友病保因者の出産に関して小児科医と産婦人科医との連携が重要となる。

## II. 診断

### ● 頭蓋内出血の予後 (表6)

- ・血友病患者の頭蓋内出血で、後遺症を残す率については、9.7%～47%と報告によって大きく異なる。後遺症を残すリスク関連因子としては、低年齢での発症、治療が遅いまたは不十分、外傷性の頭蓋内出血、広範な出血などが挙げられる。
- ・頭蓋内出血の治療として乳幼児期に大量の補充療法を行った結果、インヒビターが出現するリスクが指摘されている。

以上が出血による急性期症状であるが、出血、特に関節内および筋肉内に出血を繰り返すことによる慢性症状がみられる。

表4 血友病患者における頭蓋内出血31例の初発症状 (静岡県立こども病院)

症状	≤2歳	>2歳
頭痛	△	◎
嘔気・嘔吐	○	○
痙攣	○	○
不機嫌	◎	△
発熱	○	△

2歳以下の児では、訴えが乏しく感冒症状に似ていることが特徴であった。◎、○、△の順に頻度が高い。

表5 出生直後頭蓋内出血5例の概要<sup>9)</sup> (静岡県立こども病院)

例	出血部位	家族歴	分娩様式	後遺症
1	帽状腱膜下	家族歴あり	吸引分娩	知能障害
2	不明	家族歴なし	不明	言語遅滞
3	硬膜下	家族歴なし	鉗子分娩	知能障害
4	脳実質内	母保因者	正常分娩	なし
5	脳実質内	母保因者	不明	なし

診断に時間を要し、製剤投与が遅れた症例で、重篤な障害を残している。産婦人科医との連携が重要となる。

表6 血友病頭蓋内出血例の予後 (静岡県立こども病院)

死亡率 3% (1/31例)

後遺症

発生率 42% (13例/31例)

出血時年齢: 7カ月 (出生時～14歳)

10例が乳児期発症

後遺症内容: 精神発達遅延 (MR) 3例

言語遅延 4例

てんかん 5例

片麻痺 5例

多動 2例

境界知能低下 1例

厚生労働省「血液凝固異常症のQOLに関する研究」  
n = 184 平成19年度調査報告<sup>11)</sup>

—原因—

後遺症なし 62.7%

症候性てんかん 6.8%

運動障害 9.6%

知能障害 20.9%

## 5. 血友病の慢性症状 (図4)

特定の関節に出血を繰り返すことにより慢性滑膜炎が起こり、この慢性滑膜炎が持続することにより、関節の不可逆的な変化が起こる。この変化は滑膜や軟骨、関節包、靭帯、骨、筋肉などの周囲のあらゆる組織に影響を及ぼす。またこれらにより関節機能が低下し、さらに出血しやすくなるという悪循環が生じる。

### 1 慢性滑膜炎

特定の関節に出血を繰り返すことにより、滑膜に慢性的な炎症が生じる。通常10～20歳に起こることが多いが、重症例で補充療法が不十分な場合には低年齢でも起こる。症状としては滑膜の増殖・肥厚により関節全体がぶよぶよとした感じに肥厚する。痛みはさほどなく、関節可動域も比較的保たれているが、筋萎縮のみられることが多い。

### 2 血友病性関節症

特定の関節に出血を繰り返し、慢性滑膜炎が持続すると、関節軟骨に不可逆的な変化が生じる。主に10歳以降に生じる。症状としては痛みを伴う場合と伴わない場合とがある。初期には軟部組織の腫脹、骨端部の過成長、骨粗鬆症が起き、軟骨の障害が進むにつれ、軟部組織の拘縮や筋萎縮、関節の変形などが生じ、関節が屈曲した状態で拘縮することが多い。関節症が慢性になると、滑膜や関節包の線維化により、関節の腫脹はむしろ軽減する。



図4 再出血による悪循環と血友病性関節症の成立

特定の関節で出血を繰り返し、慢性滑膜炎が持続することにより血友病性関節症へ移行する。

## II. 診断

### 3 血友病性偽腫瘍

骨膜下出血など、主に骨に接した筋肉への出血に対する補充療法が不十分の場合に起こることが多い。筋肉内に出血を繰り返すことにより、血腫が肥大して骨破壊をきたし、軟部組織へも波及して偽腫瘍となる。症状としては、成人は骨盤や大腿骨などに生じやすく、進行は緩徐である。初期は反復性の深部痛が認められるが、いったん偽腫瘍が形成されると痛みもなく、日常生活に影響を及ぼさないため治療が遅れる傾向がある。小児期は手足の小さな骨に生じやすい。進行は急速で、隣接する骨にも波及する。放置すると、偽腫瘍は神経系や循環系を圧迫したり、骨を圧迫して骨折を起こしたりし、四肢機能を奪うこともある。

### 4 骨折

運動障害を生じている関節周囲の骨折が多い。血友病性偽腫瘍による圧迫、骨粗鬆症などによっても骨折が起こる。

### 5 血友病性嚢腫

補充療法が不十分で、筋肉内出血を繰り返すことにより筋肉内にできた血腫が、次第にその外側に線維性のカプセルを作ることによって生じる。臀筋や大腿筋などの大きな筋肉にみられる。症状としては、出血を繰り返すことによりカプセルは徐々に肥大し、周囲の神経や臓器を圧迫したり、感染巣となることがある。

(三間屋 純一)

## ◀ 文 献 ▶

- 1) 三間屋 純一, 谷口和彦, 黒木久美子: 血友病A, 血友病Bと出血傾向. 小児内科 20 (7): 981-986, 1988
- 2) 三間屋 純一: 小児領域の診断と扱い方; 血友病. 小児科診療 55: 2367-2379, 1993
- 3) 三間屋 純一: 患者さん指導のためのガイドブック; 血友病. ファーマーインターナショナル, 東京, 1997
- 4) 三間屋 純一: 子どもの難病へのアプローチ; 血友病. 小児看護 24 (4): 521-527, 2001
- 5) 三間屋 純一: 小児血液性疾患におけるインフォームドコンセント. 日小血会誌 15: 150-160, 2001
- 6) 三間屋 純一: 血友病患者を初めて診る小児科医へのメッセージ. 日小血会誌 17: 143-148, 2003
- 7) 三間屋 純一: 血友病A, 血友病Bと von Willebrand 病. 小児診療 68 (7): 1247-1257, 2005
- 8) Textbook of hemophilia/edited by Christine A. Lee, Erik Berntorp, W. Keith Hood; with a foreword by Louis M. Aledort. 2005 by Blackwell Publishing Ltd
- 9) 堀越泰雄, 三間屋 純一: 血友病の包括医療と患者会との連携. 日小血会誌 22: 188-198, 2008
- 10) 血液凝固異常症全国調査運営委員会: 厚生労働省委託事業 血液凝固異常症全国調査 平成 19 年度報告書. 2008
- 11) 瀧 正志, 白幡 聡, 三間屋 純一ほか血液凝固異常症 QOL 調査運営委員: 厚生労働省委託事業 血液凝固異常症の QOL に関する研究 平成 19 年度調査報告書. 2008

### III. 治療

## 1. 血友病の止血治療

### 1) 補充療法

#### (iv) 類縁疾患

#### はじめに

血友病類縁疾患の患者が出血時や手術などの観血的処置を行う際には、不足した凝固因子活性を補正するため血液凝固因子製剤や新鮮凍結血漿 (FFP: fresh frozen plasma) による補充療法が行われる。FFP にはあらゆる凝固因子と凝固阻止因子、線溶因子、線溶阻止因子が含まれている。しかし、個々の因子はそれほど多量に含まれてはいないので、必要な凝固因子を必要量補充しようとする、volume 負荷になってしまう危険性がある。輸血の副作用や他国に比したわが国での FFP の過剰使用の背景を考慮し、血液製剤の適正使用の推進を主たる目的として 2005 年に血液製剤の使用指針<sup>1)</sup>が策定された。

同指針では、凝固因子の補充を主目的とした FFP の投与は、他に安全で効果的な血漿分画製剤あるいは遺伝子組換え製剤などの代替医薬品がない場合にのみ適応となること、血液凝固因子欠乏症にはそれぞれの濃縮製剤を用いることが原則であると規定している。すなわち、血液凝固第 V、第 XI 因子欠乏症に対する濃縮製剤は現在のところ供給されていないため、両因子のいずれかの欠乏症またはこれらを含む複数の凝固因子欠乏症では FFP が適応となる。フィブリノゲン欠乏症には濃縮フィブリノゲン製剤、第 XIII 因子欠乏症には濃縮第 XIII 因子製剤、第 VII 因子欠乏症には遺伝子組換え活性型第 VII 因子製剤または濃縮プロトロンビン複合体製剤、プロトロンビン欠乏症、第 X 因子欠乏症には濃縮プロトロンビン複合体製剤による治療が可能であり、FFP の適応とはならないと述べられている。

血友病 A、B 以外の凝固因子欠乏症の補充療法を表 1 に示す。投与量や投与間隔は患者の重症度と出血の程度、それぞれの凝固因子の必要な止血レベル、生体内半減期や回収率を考慮し、治療計画を立てる必要がある。十分な凝固因子製剤の補充療法が行われていても、手術時の出血量などにより変動することがあるため、臨床症状と術前・術後の凝固因子活性のモニタリングを行い、適宜投与量、投与間隔を変更しながら止血管理を行うべきである。FFP や血漿由来

表1 各種凝固因子欠乏症の治療法(薬)と欠乏している凝固因子の半減期、止血のための凝固因子の最小必要量

疾患名	治療薬	商品名	血漿区分	保険適用	欠乏している凝固因子の半減期	止血のための凝固因子の最小必要量
フィブリノゲン欠乏症	・乾燥人フィブリノゲン	フィブリノゲンHT-WF	血漿由来	あり	2~4日	60~100 mg/dL
プロトロンビン欠乏症	・プロトロンビン複合体製剤	PPSB-HT「ニチャク」	血漿由来	なし	3~5日	10~25%
第V因子欠乏症	・FFP(新鮮凍結血漿)				12~15時間	25%
第Ⅷ因子欠乏症	・プロトロンビン複合体製剤 ・遺伝子組換え活性化型血液凝固第Ⅷ因子製剤	PPSB-HT「ニチャク」 ノボセアブ	血漿由来 遺伝子組換え	なし なし	2~4時間	10~25%
第X因子欠乏症	・プロトロンビン複合体製剤	PPSB-HT「ニチャク」	血漿由来	なし	30時間	10~15%
第Ⅻ因子欠乏症	・FFP(新鮮凍結血漿)				30~74時間	30%
第Ⅻ因子欠乏症	必要なし	-	-	-	50~70時間	15~30%
第Ⅻ因子欠乏症	・ヒト血漿由来乾燥血液凝固第Ⅻ因子	ファイプロガミンP	血漿由来	あり	5~13日	2~3%

### Ⅲ. 治療

の凝固因子製剤の使用時には、感染症や同種免疫反応などの危険性を常に念頭におき、輸注の適応を十分に吟味する必要がある。

#### 1. フィブリノゲン欠乏症

フィブリノゲンは血液凝固機構の最終段階や血小板凝集<sup>3)</sup>に関与するほか、接着因子として創傷の治癒機転に関与し、感染・外傷・手術などの外的侵襲時にも増加する。また、フィブリノゲンは妊娠の成立、維持の必須因子である。フィブリノゲン欠乏症は肝臓でのフィブリノゲン合成障害に基づく常染色体劣性遺伝のきわめて稀な出血性疾患であり、200万人に1人の割合で発症すると推測されている。男女差はなく、近親婚が原因となることが多い。

本疾患患者は血友病患者ほど頻繁に出血することはなく、出血性関節症を生じることは稀である。出血症状は軽度から重度まであり、出産時の臍出血や、粘膜表面からの後期出血が筋肉内や関節内に及ぶこともある。女性では排卵に伴う卵巣出血により腹腔内出血を生じることもある<sup>3)</sup>。また、しばしば自然流産の原因になる。死因は脳出血が多い。

フィブリノゲン欠乏症では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)、TT(トロンビン時間)はすべて異常となる。ホモ接合体ではPT、APTT両系ともに延長し、TTも延長するが、ヘテロ接合体ではPTは軽度異常あるいは基準範囲内、APTTは基準範囲内であったとする報告もある<sup>4)</sup>。その異常は正常血漿か、フィブリノゲン溶液を混和すると補正される。フィブリノゲンを消費するような凝固異常がないにもかかわらず、フィブリノゲン濃度が低下していることから診断可能である。出血時間も延長し、血小板凝集も障害される。

治療はフィブリノゲン製剤(乾燥人フィブリノゲン製剤:フィブリノゲンHT-Wf<sup>®</sup>)を用いる。フィブリノゲンの止血レベルは60 mg/dL以上であり、安全に開腹手術を行うには100 mg/dL以上必要であるとされている。血漿フィブリノゲン値を約100 mg/dL上昇させるためには、フィブリノゲン製剤100 mg/kg必要である。したがって、最低止血レベルを保つには初期投与量は60 mg/kg以上要する。また、妊娠中は自然流産や早産を避けるためにフィブリノゲン製剤の補充療法が必要である。補充療法を行わないと妊娠5週頃より出血が始まり、妊娠6～8週で自然流産となる。妊娠が判明したとき(妊娠4週)からフィブリノゲン製剤の輸注を2 g/週の割合で開始すれば妊娠は維持される。流産や常位胎盤早期剥離を防止するためには、フィブリノゲン量を適宜増加し、妊娠中は血中フィブリノゲン値を少なくとも60 mg/dL以上、できれば100 mg/dL以上に、帝王切開などの手術時には120 mg/dL以上に、そして陣痛発来時には200 mg/dL以上にすることが安全に経膈分娩を行う最低量であると考えられている<sup>5)</sup>。フィブリノゲン製剤輸注後の生体内半減期は2～4日であるが、手術時や出血時には消



費により半減期が短縮することがあるため、血漿フィブリノゲン値のモニタリングが必要である。

一方、フィブリノゲン製剤の投与により血小板凝集能が亢進するため、血栓を生じやすい状態となる。フィブリノゲン製剤の投与後に肺塞栓を生じた報告や<sup>8)</sup>、フィブリノゲン製剤の投与前に予防的にヘパリンを投与し、血栓症を予防しえたという報告もある<sup>7)</sup>。また、フィブリノゲン製剤の反復投与による抗体産生やアナフィラキシーショックを生じた報告例<sup>9)</sup>、脱感作療法を併用して手術を行った報告例もある<sup>9)</sup>。また、本症では創傷治癒の遅延も認められ、腸管吻合後の縫合不全のリスクファクターとなり、フィブリノゲン製剤の補充療法が必要となることもある。

## 2. 異常フィブリノゲン血症

構造が異常で機能が変化したフィブリノゲン分子を産生する常染色体優性遺伝の疾患である。フィブリノペプチド放出障害、フィブリン多量体形成障害、第XIIIa因子による架橋形成障害などがある。これまで300例以上の異常フィブリノゲン血症の家系が報告されている。約50%の家系では無症状であり術前検査により発見され、約25%に異常出血が、15%の患者には血栓傾向がある。一部の患者には、出血傾向と血栓傾向の両者を認める。出血症状は軽度であり、鼻出血、月経過多、軽度～中等度の術後出血がみられる。自然流産の原因ともなり、分娩後に過多出血や血栓塞栓症の出現することもある。PT、APTT、TTは一般に延長する。

診断は免疫学的検査でフィブリンノゲン量が正常と判定されるにもかかわらず、機能するフィブリノゲンが異常に少ないことから診断される。出血時や手術を予定している患者では、フィブリノゲン製剤による補充療法が必要である。血栓塞栓症には、抗凝固療法の標準的な治療を行う。

## 3. 第II因子欠乏症(プロトロンビン欠乏症)

プロトロンビン濃度の著明な減少またはプロトロンビンの機能異常のいずれかによって生じ、両者ともにトロンビンの生成が障害され、止血困難を生じる。常染色体劣性遺伝形式をとる。ホモ結合体症例では、PTおよびAPTT両系の延長が認められる。プロトロンビンの定量により、プロトロンビン濃度の著明な減少が確認される。異常プロトロンビン血症の診断には、活性と抗原量の両者を測定する必要がある。免疫電気泳動検査により、一部の異常プロトロンビン血症を検出できる。プロトロンビンの欠損状態により、粘膜皮膚出血、軟部組織出血など、様々な症状を生じうる。プロトロンビン値が1%以下であれば自然に出血する可能性があり、

### Ⅲ. 治療

関節内出血も生じうる。

治療には、濃縮プロトロンビン複合体製剤 (PPSB<sup>®</sup>-HT「ニチヤク」) が用いられる。この製剤の 500U (25mL) 中には第Ⅱ因子が 690U、第Ⅹ因子が 663U、200U (10mL) 中には、第Ⅱ因子が 282U、第Ⅹ因子が 267U 含まれている。打撲傷や軽度の体表面の出血は、特殊な治療を必要としない。プロトロンビンの半減期は 3～5 日と長いので、ほとんどの出血には 1 回投与すれば十分である。通常、プロトロンビンを 10～25% に保てば止血は十分である。

## 4. 第Ⅴ因子欠乏症

常染色体劣性遺伝の疾患である。第Ⅴ因子欠損によることが多いが、第Ⅴ因子の機能障害が原因になることもある。パラ血友病 (血友病類似症) とも名付けられている。ホモ接合体は中等度の出血を生じる。ヘテロ接合体は通常は無症状である。出血の程度は軽症から中等症まで様々であり、皮膚粘膜出血および血腫が最も一般的な症状である。第Ⅴ因子活性が 1～10% の患者では、終生にわたって出血傾向がみられ、出血症状としては、斑状出血、鼻出血、歯肉出血、皮膚裂傷からの過剰出血、女性ではしばしば重度の月経過多が生じる。関節内出血や脳出血の報告もある。外傷、抜歯、外科手術のあとに重篤な出血が生じることもある。PT、APTT 両系の凝固時間の延長が認められ、時に出血時間も延長する。第Ⅴ因子定量により第Ⅴ因子濃度の低下が確認されれば診断となる。

治療は FFP に限定される。FFP 中の第Ⅴ因子は速めに消失するため、調製後 2 カ月以内の FFP を使用することが重要である。凝固第Ⅴ因子の半減期は 12～15 時間である。重症もしくは軽症であっても遷延する出血には FFP の補充療法が必要である。止血するには第Ⅴ因子活性が 25% あれば、ほぼ十分である。重症の第Ⅴ因子欠乏症の治療では FFP をまず 10～20 mL/kg を静注し、続いて 12 時間おきに 5～10 mL/kg を 7～10 日間続けければ、通常は止血可能である。小さな裂傷は局所的な処置で十分である。鼻出血や歯肉出血には、抗線溶療法が有効である。

## 5. 第Ⅶ因子欠乏症

常染色体劣性遺伝の形式をとり、発症頻度は 50 万人に 1 人という稀な疾患である。通常ホモ接合体、あるいは複合ヘテロ接合体の場合にのみ発症する。第Ⅶ因子の生合成低下、機能の低下した第Ⅶ因子の合成、あるいはこの両者が発症の原因となる。PT は著明に延長するが、APTT は正常範囲内である。第Ⅶ因子定量検査で、第Ⅶ因子の著明な低下を認め診断可能である。遺伝子変異は分子生物学的手法で検出する。稀に、第Ⅶ因子と第Ⅹ因子、第Ⅶ因子と第Ⅸ

因子、あるいはすべてのビタミンK依存性凝固因子の遺伝性欠損症がある。

本症の出血傾向は血友病と比較すると軽微であるが、第Ⅶ因子レベルが1%以下の患者では、重症血友病Aあるいは血友病Bに類似した重篤な出血を生じることがある。稀に、非外傷性の頭蓋内出血や頻繁な粘膜出血が生じることがある。第Ⅶ因子レベルが5%以上ある患者のほとんどは、歯肉出血、鼻出血、月経過多、打撲痕が特徴である。補充療法は関節内出血や脳出血の重症出血患者に必要な。第Ⅶ因子欠損の程度、出血の既往、手術部位（抜歯、扁桃腺手術、泌尿生殖器など）によっては過剰出血の生じることがあるため、手術前に補充療法が必要なこともある。皮膚の損傷は局所の止血のみでよい。

第Ⅶ因子欠乏症に対する補充療法について、Zimmermannらは第Ⅶ因子活性が10%以下の手術では補充療法が必要であり、特に術後3日間は15%以上に保つべきであると述べている<sup>10)</sup>。補充療法はプロトロンビン複合体製剤が使用される。第Ⅶ因子レベルが10～25%のレベルが得られれば止血は可能である。第Ⅶ因子の血漿半減期は2～4時間と短く、FFPによる治療は循環血液量の過剰が生じるために困難なことが多い。プロトロンビン複合体製剤で第Ⅶ因子の補充療法を行うと、他の凝固因子活性の上昇により凝固能が亢進し、血栓形成などの合併症を併発した報告もある<sup>11)</sup>。

近年、本疾患における遺伝子組換え活性型第Ⅶ因子製剤(rFⅦa, 注射用ノボセプン®)の有用性が報告されている。花房らは第Ⅶ因子欠乏症患者に対するrFⅦaの有用性を後方視的に検討し、13名の患者に10～35μg/kgのrFⅦaを投与し、必要に応じて2～8時間ごとに追加投与した結果、2名の月経過多と1名の関節内出血に有効で、3名の抜歯、2名の小手術および6名の大手術の止血管理においても良好な成績が得られたことから、先天性第Ⅶ因子欠乏症患者にrFⅦaは有用かつ安全であると結論している<sup>12)</sup>。Marianiらは、17例、計20回の止血管理をまとめて報告しているが、rFⅦaを平均22～26μg/kg投与するとPTが正常化し、関節内出血では単回投与、滑膜切除術では平均37回、小手術では平均7回の投与で止血が可能であったと報告している<sup>13)</sup>。わが国では、本疾患に対するrFⅦaの保険適用はなく、今後、本症への保険適用の拡大が期待される。

## 6. 第Ⅹ因子欠乏症

常染色体劣性遺伝の稀な疾患である。ヘテロ接合体では正常の50%ほどの第Ⅹ因子レベルであり、出血症状は通常は認められない。第Ⅹ因子欠乏症は、第Ⅹ因子の合成低下、機能低下したⅩ因子の産生、あるいはその両者の合併が原因で発症する。PT, APTT両系の延長が認められる。第Ⅹ因子抗原量の単一の低下が確認できれば、診断可能である。第Ⅹ因子が1%以下の患者では、関節内、軟部組織、粘膜からの重症出血を生じる。月経過多も重要な問題である。

### Ⅲ. 治療

軽症～中等症の第Ⅹ因子欠乏症では、外傷もしくは外科手術後に出血が生じやすくなる。

第Ⅹ因子欠乏症患者では、出血時の治療として濃縮プロトロンビン複合体製剤を使用する。止血のための最小必要量は10～15%である。軟部組織、粘膜、関節の出血には第Ⅹ因子のレベルが正常の30%になるように補充し、出血がより重症な場合は、第Ⅹ因子のレベルが50～100%になるように補充療法を行う。第Ⅹ因子の半減期はおおよそ30時間である。このため、維持療法は24時間ごとに実施する。

## 7. 第Ⅺ因子欠乏症

かつて友友病Cと呼ばれたが、出血症状は第Ⅶ因子あるいは第Ⅸ因子欠乏症に比較し軽度である。常染色体劣性遺伝であり、100万人に1人発症する稀な疾患である。ほとんどの患者で凝固第Ⅺ因子の産生低下が原因となる。ホモ接合体あるいは複合ヘテロ接合体では、第Ⅺ因子のレベルが正常の15%以下である。アッシュケナージ系ユダヤ人に多い。第Ⅺ因子は、線溶阻害酵素であるカルボキシペプチダーゼBのトロンビンによる活性化に必須であるため、第Ⅺ因子が欠損すると線溶活性が亢進し、出血傾向を生じる。APTTが延長するが、PTは正常である。

第Ⅺ因子欠乏症は第Ⅺ因子の測定で診断でき、患者の遺伝子型は分子生物学的方法で確定する。遺伝子型と第Ⅺ因子活性値、出血の頻度と重症度の間にはほとんど相関はないといわれている<sup>14)</sup>。出血症状は軽度であり、わが国では術前検査、入院時一般検査で偶然発見される例が最も多い。第Ⅺ因子欠乏症患者においてAPTT延長のわりに、臨床症状が軽度である理由のひとつとして、活性型第Ⅶ因子が生体内で直接第Ⅸ因子を活性化できる働きをもつためと考えられている。出血症状は鼻出血や月経過多が多く、関節・筋肉内出血は稀である。同じ症例でも出血の程度は様々であり、第Ⅺ因子活性値のみで出血の程度を正確に予測することは困難である。

本症での自然出血は稀なため、外傷後もしくは手術の前後のみに補充療法が行われるのが原則である。止血のための最小必要量は30%である。異常出血の既往歴や術前の凝固能にもよるが、リスクの高い大手術、または前立腺や子宮、口蓋扁桃、歯根部など線溶活性が高い部位での手術や外傷の際には出血傾向が強くなるため、第Ⅺ因子活性を10～14日間、45%以上に維持することが推奨されている。その他の小手術では30%以上を5日間維持することが推奨されている<sup>15)</sup>。

補充療法はFFPを用いる。文献により多少異なるが、FFP投与量は5～20 mL/kg/日とされており、出血傾向の程度や手術時の出血量を予測して調節する。第Ⅺ因子の半減期は通常30～74時間であるため、通常は第Ⅺ因子を適切なレベルに保つことが可能である。抜歯後や線溶活性の高い部位での手術後に、補助的な抗線溶療法が有効である。出血傾向の既往や止血異常がなく、第Ⅺ因子活性が45%以上あるヘテロ接合体患者では、手術を受けるときに特別な治療

は必要ない。

## 8. 第Ⅺ因子欠乏症

常染色体劣性遺伝の疾患であり、世界各国で約 300 症例が報告されている。東洋人は白人の約半分の第Ⅺ因子活性および抗原量しか持たない<sup>16)</sup>。第Ⅺ因子はプレカリクレインおよび高分子量キニノゲンとともに接触因子に分類される。肝実質細胞により産生され、血液が異物面と接触すると最初に活性化される接触因子であるが、*in vivo* における止血には必要とされない。このため、第Ⅺ因子欠乏症は凝固時間の延長は認めるが、通常は出血症状を呈することはなく、凝固スクリーニング検査で発見されることが多い疾患である。

第Ⅺ因子は、内的凝固因子の開始段階で機能するため、存在しない場合には APTT が著明に延長するが、臨床的な出血の原因にはならず、大手術を行う場合でも欠乏症に対する治療は必要ない。APTT の著明な延長と臨床症状の乖離の要因として、第Ⅺ因子を介さない他の内因系凝固の側副路の存在の仮説が考えられている。接触因子は凝固のみならず線溶にも大きく関与するため、第Ⅺ因子欠乏症では線溶低下より血栓症になりやすいとの報告もある<sup>17)</sup>。第Ⅺ因子の血中半減期は 50 ~ 70 時間である。

## 9. 第Ⅻ因子欠乏症

第Ⅻ因子欠乏症は、終生出血傾向の続く常染色体劣性遺伝疾患である。頻度は約 200 万人に 1 人と推定されており、すでに世界で 200 例以上の報告がみられおり、現在までに 60 種類以上の遺伝子変異が報告されている<sup>18)</sup>。第Ⅻ因子は、フィブリンの架橋ならびにフィブリン塊の安定化に必須である。第Ⅻ因子欠乏症では、凝血塊が機械的に不安定となり、線溶系に対する感受性が高いため出血傾向を生じる。斑状出血、血腫、外傷後出血の遷延がしばしば認められる。新生児では臍出血や 4 週間を超える臍帯脱落遅延が生じる。他の凝固因子欠乏症に比較して脳出血の生じる頻度が高い。習慣性流産や創傷治療不良も生じる。第Ⅻ因子欠乏症で観察される出血症状はフィブリン塊の不安定化により二次的に発症するため、典型的には、外傷後翌日になってから皮下出血や血腫が出現するなど、軽度の外傷後に一度は止血されても再出血して遷延するなどの特徴がある。

第Ⅻ因子欠乏症患者では、通常の凝固機能スクリーニング検査 (PT, APTT) は正常であるので、診断には血中第Ⅻ因子活性や抗原量の測定が必要である。第Ⅻ因子の半減期は 5 ~ 13 日である。第Ⅻ因子の止血レベルは 2 ~ 3 % とされる。治療には第Ⅻ因子製剤 (人血漿由来乾燥血液凝固第Ⅻ因子: フィプロガミン® P) の輸注が行われる。重篤な出血症状の既往のある

### Ⅲ. 治療

患者の場合、出血予防を目的として3~4週間ごとに第Ⅲ因子を補充することが試みられている。妊娠中はほとんどすべての凝固因子は増加するが、第Ⅲ因子サブユニットAのみは減少する。胎盤の子宮への接着と第Ⅲ因子の間には密接な関連があり、第Ⅲ因子はフィブリノゲンとともに、妊娠の維持には必須の物質で、これらの先天性欠乏症ではすべて流産してしまうため、補充療法が必要である。流産徴候は妊娠5~6週で現れるので、この頃より第Ⅲ因子濃縮製剤(フィプロガミン®P; 1バイアル中240倍以上、1倍は健康人血漿1mLに相当する第Ⅲ因子活性)を1~2V/週の割合で毎週輸注し、妊娠を維持する。分娩時に4Vを輸注し、その後正常経膈分娩を行い成功した例が報告されている<sup>3)</sup>。妊娠中や産褥期止血に必要な第Ⅲ因子活性は10%以上、分娩時や手術時は30%以上を目安に輸注する。なお、妊娠中は投与された第Ⅲ因子の半減期は1/3に短縮することも考慮する必要がある<sup>19)</sup>。

(長江 千愛, 瀧 正志)

### ◀ 文 献 ▶

- 1) 厚生労働省編: 血液製剤の使用にあたって第3版-輸血療法の実施に関する指針(改定版)・血液製剤の使用指針(改定版)。じほう社, 東京, 2005
- 2) 瀧 正志, 稲垣 稔, 富田幸治ほか: 先天性無フィブリノゲン血症におけるフィブリノゲンの血小板凝集能, 血管内皮下組織への粘着能, 血栓形成能におよぼす影響。血液と脈管 13: 194-197, 1982
- 3) 瀧 正志, 伊藤浩信, 樹井志保ほか: 重篤な卵巣出血に対してフィブリノゲンの補充療法が奏効した先天性無フィブリノゲン血症。日小血会誌 6: 144-147, 1992
- 4) 廣田雅子, 石川伸介, 藤原祝子ほか: 日常検査で遭遇する低フィブリノゲン血症の原因推定とヘテロ型フィブリノゲン異常症・欠損症の凝固スクリーニング検査結果の検討。臨床病理 55: 989-995, 2007
- 5) 小林隆夫: 先天性血液凝固因子異常。血液フロンティア 12: 47-52, 2004
- 6) Cronin C, Fitzpatrick D, Temperley I: Multiple pulmonary emboli in a patient with afibrinogenemia. Acta Haematol 79: 53-54, 1988
- 7) Calenda E, Borg JY, Peillon C: Perioperative management of a patient with congenital hypofibrinogenemia. Anesthesiology 71: 622-623, 1989
- 8) De Vries A, Rosenberg T, Kochwa S, et al: Precipitating antifibrinogen antibody appearing after fibrinogen infusions in a patient with congenital afibrinogenemia. Am J Med 30: 486-494, 1961
- 9) Kitajima T, Urabe K, Ogata H, et al: Perioperative management of a patient with congenital afibrinogenemia. J Anesth 4: 366-369, 1990
- 10) Zimmermann R, Ehlers G, Ehlers W, et al: Congenital factor Ⅲ deficiency: A report of four new cases. Blut 38: 119-125, 1979
- 11) Seligsohn V, Kasper CK, Osterud B, et al: Activated factor Ⅲ: presence in factor K concentrates and persistence in the circulation after infusion. Blood 53: 828-837, 1979
- 12) 花房秀次, 大山和成, 渡辺 智ほか: 先天性第Ⅲ因子欠乏症患者に対する遺伝子組換え活性型第Ⅲ因子製剤(注射用ノボセブン®)の有効性と安全性。日本血栓止血誌 17: 695-705, 2006
- 13) Mariani G, Testa MG, Di Paolantonio T, et al: Use of recombinant, activated factor Ⅲ in the treatment of congenital factor Ⅲ deficiencies. Vox Sang 77: 131-136, 1999
- 14) Ragni MV, Sinha D, Saeman F, et al: Comparison of bleeding tendency, factor Ⅲ coagulant activ-

1. 血友病の止血治療 1) 補充療法 (iv) 類縁疾患

- ity, and factor XI antigen in 25 factor XI-deficient kindreds. *Blood* 65 : 719-724, 1985
- 15) Seligsohn U : factor XI deficiency. *Thromb Haemost* 70 : 68-71, 1993
  - 16) Gordon EM, Donaldson VH, Saito H, et al : Reduced titers of Hageman factor (factor XIII) in Orientals. *Ann Intern Med* 95 : 697-700, 1981
  - 17) 遠藤安行, 間宮繁夫, 三浦亮ほか : 血栓症を主訴とした先天性第XII因子欠乏症. *内科* 66 : 983-985, 1990
  - 18) 大瀧学, 稲葉浩, 篠澤圭子ほか : 第XII因子遺伝子の Large deletion を病因とする先天性第XII因子欠損症の解析. *臨床病理* 56 : 187-194, 2008
  - 19) 山下美和, 小林隆夫, 朝比奈俊彦ほか : 先天性XII因子欠損症患者の妊娠分娩管理. *日産婦新生児血会誌* 5 : 45-47, 1995

### Ⅲ. 治療

## 1. 血友病の止血治療

### 3) 補助的治療

#### はじめに

出血早期に適切な補充療法を行い止血管理を行うことが最重要であるが、補充療法と同時に適切な補助的治療や指導を行うことも必要である。適切な補助的治療を出血直後より行うことで、止血をより確実にし、痛みの軽減や再出血の予防も可能となる。

#### 1. トラネキサム酸の併用

トラネキサム酸(トランサミン®)はプラスミノゲンがプラスミンに活性化するのを阻害し、凝血塊の安定性を増強する抗線溶剤である。血友病やその他の凝固異常症の補助的治療として、有用である<sup>1)</sup>。

#### 1 口腔内出血や鼻出血、消化管出血

口腔内出血や鼻出血、消化管出血などの粘膜出血の際にトラネキサム酸を投与すると、止血効果をより確実にし、再出血を防止することが知られている。このため凝固因子製剤との併用や単独投与も勧められる。

#### ●具体的な投与方法

口腔粘膜出血などに対して、成人では通常1日3～4gを分割して連日投与する。一方、小児では25 mg/kg/回を1日3回まで、連日投与とする<sup>1)・2)</sup>。抜歯などの予定手術時には前日から投与を開始し、手術直前に凝固因子製剤も併用する。静注する場合は、1回10 mg/kgを1日2～3回投与する<sup>3)</sup>。

口腔内出血に際しては、5%液・10 mLで1日4回の含嗽も勧められている<sup>1)</sup>。小児用の顆粒製剤やシロップ製剤もある。



トラネキサム酸は腎より排泄されるため、腎障害のある場合は投与量を減量して調節する必要がある。

## 2 関節内出血、筋肉内出血とトラネキサム酸

関節内出血や筋肉内出血に際し、トラネキサム酸を凝固因子製剤と併用することに関しては、凝固因子製剤の効果を増強することも期待されるが、効果や安全性を含め評価が定まっていない。

## 3 血尿時、胸部外科手術時は禁忌

血友病で血尿のある場合にトラネキサム酸を投与することは、凝血塊による尿管・腎盂での閉塞を起こす可能性があるため禁忌である。また不溶性の血腫を形成する可能性があるため、胸部外科手術の際の投与も禁忌とされている<sup>1)</sup>。

## 4 インヒビター用製剤とトラネキサム酸

遺伝子組換え活性型第Ⅶ因子製剤(ノボセブン<sup>®</sup>)にトラネキサム酸を併用すると止血効果を増強するため、有用であると考えられている<sup>1)</sup>。一方、ファイバ<sup>®</sup>などの活性型プロトロンビン複合体製剤に併用することに関しては、血栓塞栓症の危険性を高めるとして慎重な意見が多い<sup>1)</sup>。

## 2. 出血時の基本的なケア (RICE)

出血後、可能な限り早期に補充療法を行うのが原則であるが、それと同時に出血部位への補助的なケアも指導し、症状を軽減し再出血の予防を図ることも重要である。このため、両親や年長の患児、成人患者には RICE (rest 安静・ice 冷却・compression 圧迫・elevation 挙上) という基本原則を普段から指導し、家庭でも常に応用できるようにしておくべきである(図1)<sup>1)</sup>。

### 1 出血部位の安静 (図 1A)

出血後、あるいは出血の可能性を感じた場合、まず局所を安静にする。さらに凝固因子製剤を投与した後も、止血をより確実なものとし再出血を予防するために安静を継続するよう指導する。しかし年齢や出血部位、出血の程度によって、安静を維持することは困難な場合も多い。このため、単に安静を指示するだけでなく、そのための具体的な指導やケアも行う<sup>1)</sup>。特に最近ではシーネ(副子)やギプスの素材も著しく進歩しており、整形外科医と緊密に連携し、出血の程度や年齢に応じてこれらを有効活用することも重要である。

### Ⅲ. 治療

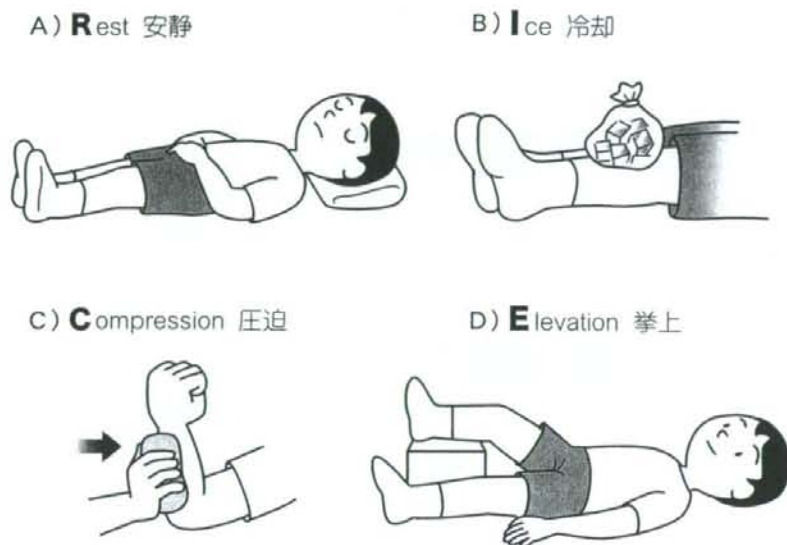


図1 出血時の基本はRICE

(白幡 聡 監：ほくにもわかるヘモフィリア 小児血友病患者。メディカルレビュー社、大阪、2004〔非売品〕ハイエル薬品株式会社制作より引用改変)

出血後、補充療法と平行してこれらの基本的対処法を速やかに実践する。

#### (1) 乳児～幼児の安静保持

関節内出血や筋肉内出血の後、局所の安静を保持させることは難しく、再出血も起こりやすい。このため養護者の協力を得て、だっこ・おんぶ・車椅子の利用などで出血部位の安静が保てるよう工夫する。さらに乳幼児の下肢の出血では、シーネやギプスを作製し、出血した直後の関節や筋肉を痛みのない肢位に固定して短期間保護することも考慮する。

##### a) シーネの活用法

乳幼児の下肢関節内出血や下肢筋肉内出血などで安静が保てない場合、シーネを当て強制的に局所の安静を図ることも必要なことがある。

最近では局所への当たりの柔らかい素材のシーネや、個々の関節の曲がりに合わせて調整可能なプラスチック材のシーネがあり、従来の板状のシーネに比べ汎用性が高い(図2)。

しかしシーネの当たる部位に皮下出血が起こることもあり、作製にあたっては習熟した整形外科医の協力が重要である。また家族に包帯の巻き方や取り扱いを指導し、家庭でも着脱できるようにしておくことも大切である。腫脹や痛みが軽減すれば、生活に合わせて早期にシーネを一時的にはずすなど、家庭でも着脱が可能である。

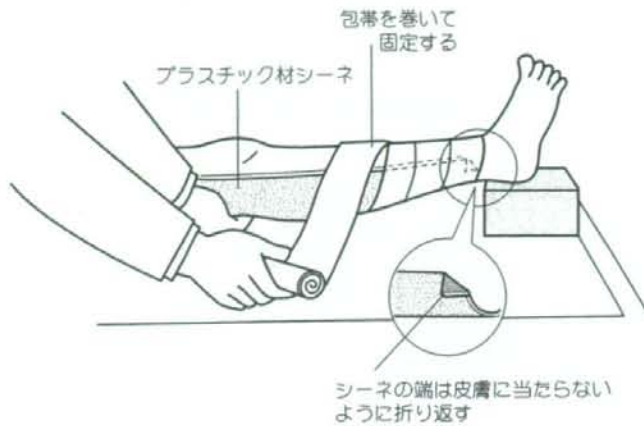


図2 プラスチック材シーネによる固定

シーネは患側の足に合わせて作製し、包帯で固定する。またシーネの端は内側の軟素材を折り返すなどして、皮下出血を起こさないように特に注意する必要がある。

#### b) ギプスの活用法

ギプスには従来の石膏材のものプラスチック材を使ったものがある。最近のプラスチック材によるギプス固定は簡便で、軽く、特に有用性が高い。乳幼児の下肢関節・筋肉内出血直後で安静を保つのが困難な場合、このギプス固定により確実に安静を維持することができる。

また1～2日装着した後にギプスを半分に切り着脱可能なギプスシャーレを作製し、包帯で固定しリハビリ開始時に併用して使用することも有効である。ギプスシャーレもリハビリなどの時にははずし、家庭でも生活時間に合わせて装着や取りはずしが可能である。さらに、一度作製したシーネやギプスシャーレは家庭で保存し、出血時に再使用することもできる。

通常、シーネやギプスでの連続的な固定は1～2日にとどめ、痛みがなくなれば早期のリハビリテーションへの移行が薦められている<sup>3)</sup>。乳幼児でも痛みがなくなれば、無理をしない程度で早期からリハビリを開始する。

#### (2) 幼児～年長児の安静保持

5歳前後からは、本人に十分に説明することにより、ある程度安静を守ることができる。このため安静の必要性を、児本人に繰り返し丁寧に説明することが大切となる。安静が守られれば、シーネやギプスによる固定の適応は少なくなる。一方、車椅子や松葉杖、三角巾なども活用した関節や筋肉の安静保持が重要となってくる。

急性期の症状が改善すれば安静やシーネ固定は1～2日にとどめ、早期より等尺性運動を中

### Ⅲ. 治療

心としたリハビリテーションに移行する<sup>1)</sup>。

#### (3) 成人の安静保持

成人の場合、安静を守ることが小児に比較すると容易である。しかし急性期には車椅子や松葉杖、三角巾の使用が必要な場合もある。また、成人では仕事などのため、実際には安静が守られていないことも少なくない。安静を指示する場合、個々の生活スタイルや仕事、家庭状況も考慮し、現実的な指導を心がける必要がある。

#### (4) インヒビター陽性の場合の安静保持

インヒビター陽性の場合、再出血が起こりやすい。このため、インヒビター陽性の時は出血後の安静はより確実に、かつ長めに行う必要があることが多い。特に乳幼児では出血後の安静が重要で、シーネやギプスを使った安静確保の必要性があることが多い。

いずれにしても、年齢やインヒビターの程度、関節症の有無などで、再出血の危険性については個人差が大きい。個々の状況に合わせ、家族や患者本人と話し合い、出血後の安静指導を行っていく必要がある。

## 2 出血部位の冷却 (図 1B)

出血した部位を冷やすことにより血管の収縮を促し、止血をより効果的にする。また熱を吸収し、痛みを軽減する効果も期待できる。

具体的には氷嚢などをタオルに包み、出血した関節などに当てる。出血後すぐに使用してよい。しかし、長時間連続で皮膚を冷やすことは避けるなど、皮膚の保護にも配慮する。最初は氷嚢などを約 20 分当て、腫脹・疼痛がなくなるまで 4～6 時間おきに繰り返すことが勧められている<sup>1)</sup>。冷湿布を患部に使用することも勧められる。

## 3 出血部位の圧迫、挙上 (図 1C, D)

出血後、凝固因子製剤の投与とともに出血局所を適切に圧迫することも重要である。関節出血では、圧迫包帯やサポータの使用も有効である。また鼻出血では座位とし、清潔なガーゼや脱脂綿を鼻腔に詰め、外から指で 5～10 分間圧迫するよう指導する。関節内出血などでは、出血した関節部位を高く挙上し、安静にすることも大切である。

## 3. 急性期の関節穿刺・吸引

急性の関節内大量出血に際し、関節穿刺による吸引(関節から血液を除去すること)が行われ