

ることもある。早期に血液を除去することで、痛みの軽減や関節症の進行を減らせる可能性がある<sup>4)</sup>。

関節穿刺は出血が起きた初期（通常12時間以内）に行うことが望ましい。さらに、関節穿刺に習熟した医師と血友病管理に慣れた医師との連携が必要である。いずれにしても関節内大量出血に至らぬように、早期に凝固因子製剤を投与できるよう指導しておくことが、まず最優先されるべきである。

#### ●具体的な方法<sup>4)</sup>

関節穿刺施行前の凝固因子レベルが30～50%以上を維持するように製剤の投与を行っておく<sup>1) 2)</sup>。穿刺は習熟した医師が行い、局所の十分な消毒後、16G以上の大口径注射針を使用して血液を吸引する。関節穿刺後約1時間、その関節は絶対安静を保つ。

また関節穿刺後、前記の凝固因子レベルを48時間から72時間維持できるようにする<sup>1)</sup>。このような補充療法や十分な管理ができない場合、関節穿刺は安易に行わないほうがよい<sup>1)</sup>。

## 4. 痛みのケア

関節内出血や筋肉内出血の後に出血部位の痛みが続き、時には痛みで眠れないこともある。このため出血後の痛みの管理も重要である。しかし、多くの鎮痛薬には血小板凝集阻害作用や胃腸障害など様々な副作用が知られている。このため出血後の疼痛管理は、これらの副作用にも留意して慎重に行う必要がある。

### 1 早期の補充療法

痛みのケアにあたっては、早期凝固因子製剤投与の重要性を患者や家族に繰り返し伝えていくことが必要である。出血早期に止血を行うことで、出血後の激しい痛みを回避できる場合が多い。普段から、早期補充・早期止血を実践する必要がある。

### 2 出血部位の冷却・安静

出血部位の冷却や安静、良肢位での関節固定なども出血後の痛みを和らげるうえで重要である。このため、出血の状況によってはシーネや三角巾、松葉杖なども利用する。氷嚢での冷却、冷湿布も急性期の痛みを和らげる目的で行われている。

### 3 薬剤による疼痛ケア

通常使われている鎮痛剤には非ステロイド系消炎鎮痛剤（NSAIDs：non-steroidal anti-inflammatory drugs）と、NSAIDsではないが鎮痛・解熱作用のあるアセトアミノフェンなどが

### Ⅲ. 治療

ある。それぞれ副作用や効果などに差があり、血友病の疼痛ケアに際しては、十分な配慮が必要である。

#### (1) 鎮痛剤

##### a) アセトアミノフェン

アニリン系鎮痛・解熱剤であるアセトアミノフェンは血小板凝集抑制がほとんどなく、安全性が高い。このため、血友病の痛みのケアに際しては第一選択となっている。しかし鎮痛効果が比較的弱い。

##### b) 非ステロイド系消炎鎮痛剤 (NSAIDs)

NSAIDsの主な作用機序はシクロオキシゲナーゼ (COX: cyclooxygenase) 活性を阻害することで、鎮痛・解熱・抗炎症作用を発揮する。

COXにはCOX-1とCOX-2の2種類あり、COX-1が血小板機能や消化管粘膜保護作用などに関連している。従来のNSAIDsはCOX-1とCOX-2の選択制がなく、血友病に使用する場合COX-1阻害による血小板凝集抑制作用が問題となっていた。最近、COX-2に選択制の高いCOX-2選択的阻害剤が開発され、血友病患者でも安全に使用できるようになることが期待されている<sup>5)</sup>。

##### b)-1: アスピリン

アスピリンによる血小板凝集阻害作用は不可逆的で、血小板寿命(8~11日)がつきるまで続く。このため、血友病患者の疼痛管理としてアスピリンは禁忌とされている。しかし、商品名からはアスピリンとわからない製剤もあるので薬剤の成分にも留意し、誤って服用しないように注意する必要がある。

##### b)-2: アスピリン以外のNSAIDs

表1にCOX選択制によるNSAIDsの分類を示した。ジクロフェナク(ボルタレン<sup>®</sup>)やメフェナム酸(ポンタール<sup>®</sup>)などCOX-2選択性の高い阻害剤のほうが、血小板凝集阻害を起こしにくいことが期待される。しかし血友病に対する効果や安全性のデータは少なく、データや経験の集積が必要である。

最近、COX-2選択的阻害剤であるコキシブ系薬剤(セレコックス<sup>®</sup>)やオキシカム系薬剤(モービック<sup>®</sup>)などが相次いで開発され、血友病患者へも比較的安全に使用できることが期待されている<sup>1)</sup>。しかし、長期連用した場合に心筋梗塞などの血栓症増加の報告があり<sup>5)</sup>、注意が必要である。

##### b)-3: NSAIDs含有経皮用剤

NSAIDsを主成分とした様々な軟膏やクリーム、テープ、パップ製剤は局所に限定的に使用されるため、内服に比べて副作用の発現が少ない。そのため出血部位の痛みが強い場合などには、ピロキシカムやジクロフェナク、インドメタシンなどの経皮用剤(軟膏やクリーム、テープ、パップ製剤)を短期間使用しても差し支えないと思われる。

表1 NSAIDsのCOX選択制による分類(文献5より改変作成)

NSAIDs (非ステロイド系消炎鎮痛剤)	
COX-2	エトドラク <sup>*1</sup> , メロキシカム <sup>*2</sup> , セレコキシブ <sup>*3</sup> , ロフェコキシブ
↑ 選択性	シクロフェナク Na, メフェナム酸, ザルトプロフェン, ロキソプロフェン Na, スリンダク, ナブメトン, シフルニサル, ピロキシカム, イブプロフェン, ナプロキセン,
	フェノプロフェン, アスピリン, トルメチン, インドメタシン, フルルビプロフェン,
↓	COX-1 オキサプロジソン, ケトプロフェン, モフェゾラク

ヒト COX (シクロオキシゲナーゼ) を用いた複数の論文を参考に作成

\*1 エトドラクとしてはハイベン<sup>®</sup>, オステラック<sup>®</sup>, \*2 メロキシカムとしてはモーピック<sup>®</sup>, \*3 セレコキシブとしてはセレコックス<sup>®</sup>などの COX-2 選択的阻害剤がわが国で市販されている

これらの COX-2 選択的阻害剤は血小板凝集抑制作用が少なく, 血友病患者への活用が期待されるが, 今後も安全性に関しては注意が必要である。

## (2) 麻薬および類似薬

通常の鎮痛剤でコントロールできない激しい痛みに対して, ペンタゾシン (ソセゴン<sup>®</sup>) などの非麻薬系鎮痛剤の静脈注射は有効である。しかし筋肉内注射は禁忌である。

一方, 麻薬製剤は連用による薬物依存の危険が高いため, 原則的には使用しない。しかし通常の鎮痛剤でコントロールできない強い痛みが続く場合, リン酸ジヒドロコデイン<sup>®</sup>などを短期間, 限定的に使用せざるを得ない場合もある。しかし使用にあたっては効果と副作用に配慮し, 薬物依存が起きないように慎重に投与する<sup>1)</sup>。

(岡 敏明)

## ◀ 文 献 ▶

- 1) 世界血友病連盟 (長尾 大 訳): 血友病医療のガイドライン, 日本赤十字社, 東京, 2005 (日本赤十字社で出版した日本語版は <http://www.pfc.jrc.or.jp> で閲覧可能)
- 2) 日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会血友病ガイドライン作製小委員会: インヒビターのない血友病患者の急性出血, 処置・手術における凝固因子補充療法のガイドライン, 日本血栓止血誌 19: 510-519, 2008
- 3) 竹谷英之, 梶原 真清恵: 血友病性関節症とリハビリテーション, 小児内科 37: 1262-1266, 2005
- 4) 清水豊信: 血友病の治療, ヘモフィリア治療の最前線, 血友病の診断と治療 (吉岡 章 監), 医科学出版社, 東京, 2002, p40-45
- 5) 川合眞一: 非ステロイド抗炎症薬, 鎮痛・解熱薬, 総合感冒薬, 今日の治療薬 (水島 裕 編), 南江堂, 東京, 2008, p262-293

### Ⅲ. 治療

## 2. 定期補充療法

#### はじめに

血友病の止血管理の原則は、顕在化した出血の止血を目的とした補充療法（血友病Aでは第Ⅷ因子、血友病Bでは第Ⅸ因子）と一般的に考えられてきた。これを欧米では on demand therapy あるいは episodic therapy と呼び、出血時止血治療のことである。すなわち、出血が顕在化した後に対応する治療法である。しかしながら、この止血法では重症患者（凝固第Ⅷあるいは第Ⅸ因子活性が1%未満）の多くは、反復する関節内出血の結果としての血友病性関節症を発症する。血友病の止血管理に対する新たな治療法、すなわち主として重症患者の出血、特に関節内出血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では重症血友病の標準的治療法となっている。この治療法を欧米では prophylaxis と呼ぶ。血友病の中等症・軽症は、重症と比べ数%程度の凝固因子活性の相違しかないが、出血頻度、関節障害発生頻度が明らかに少ない。そこで関節障害の阻止を目的に重症型を軽症化する方法として試みられた方法である<sup>1)</sup>。わが国では定期補充療法（regular replacement therapy）と呼称する<sup>2)</sup>。先天性代謝異常症や免疫不全症候群では定期的に酵素や免疫グロブリンを補充するが、予防治療とはいわず単に補充療法という。血友病は凝固因子の遺伝性の欠乏症であり、不足した凝固因子を定期的に補充することは本質的な治療法と考えられるからである。また、現時点ではわが国の保険診療に予防治療がなじまないことも理由の一つである。

最近欧米で行われている前方視的ランダム化比較試験の中間報告により、定期補充療法の有効性に新たなエビデンスが付加され、いよいよ血友病に対する補充療法は新たな時代に突入した。ここでは、定期補充療法について、定義、方法、歴史、最近の動向、わが国の現状、残された課題などについて概説したい。

表1 改訂された定期補充療法の定義(文献3より引用改変)

定期補充療法	定義
一次定期補充療法	a) 開始年齢による定義 2歳未満および顕在化した関節内出血の発症前に開始し、成人になるまで長期間、定期的に補充療法を行う治療法。 b) 初回の関節内出血による定義 年齢にかかわらず関節損傷発症以前に開始し、上記と同様長期間行う方法。暫定的には、過去1回以下の関節内出血(0か1回)の時点で開始する。
二次定期補充療法	一次定期補充療法の基準を満たさないが、成人になるまで長期間、定期的に補充療法を行う治療法。

注1) 一次、二次ともアドヒアランスは少なくとも1年間52週のうち46週以上を満たすこと。

注2) 短期間の定期的な補充療法は定期補充療法の範疇に入れない。

## 1. 定義

定期補充療法とは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をさすが、その開始時期により2つに分類する。関節障害の発症前から開始する治療法を一次定期補充療法(primary regular replacement therapy; primary prophylaxis)、関節障害発症後に開始する治療法を二次定期補充療法(secondary regular replacement therapy; secondary prophylaxis)と呼ぶ。

欧州小児科血友病治療ネットワークの2003年に改訂された定期補充療法の定義を表1<sup>3)</sup>に示す。一次定期補充療法を年齢と初回関節内出血の面から2つに分けている。年齢による定義では、2歳未満および臨床的に明らかな関節内出血が生じる前に定期補充療法(1年間で最低46週間行う)を開始し、成人になるまで長期間行う治療法である。初回出血による定義では、年齢にかかわらず関節損傷の発症以前に開始し、上記と同様に定期的に成人になるまで長期間行う方法である。関節損傷発症の時期が特定できないため、過去に1回より多く関節内出血をきたしたことがない時点(関節内出血回数は0あるいは1回)と暫定的な定義がされている。二次定期補充療法は、一次定期補充療法の基準を満たさないが、成人になるまで長期間定期的に行う方法と定義された。手術後のリハビリテーション時や慢性滑膜炎の治療として行う短期間の定期的な補充療法は、定期補充療法には含めない。

## 2. 方法

雛型であるスウェーデンの方法<sup>4)</sup>は、血友病Aには25~40単位/kg体重を週に3回あるいは1日おき、血友病Bには同量を週に2回あるいは2日おきの投与を行う。オランダの方法<sup>5)</sup>

### Ⅲ. 治療

表2 主な定期補充療法の方法

方式	内容
スウェーデン方式	トラフ値を1%以上に保つことを目標に血友病Aには25~40単位/kg体重を週に3回(あるいは1日おき)、血友病Bには同量を週に2回(あるいは2日おき)の投与。
オランダ方式	トラフ値を加味せず、用量は出血パターンに基づき調整される。血友病Aには15~25単位/kg体重を週に2あるいは3回、血友病Bには30~50単位/kg体重を週に1あるいは2回の投与。
カナダ方式	週1回の注射から開始し、開始後に個々の患者の出血エピソードに基づき用量を変化させ、回数を増加させていく dose-escalation 方式*。
日本方式**	基本的にはスウェーデン方式。ただし、開始のアドヒアランスを向上させるため、注射練習のための週に1回以内の定期補充を認めており、また、血友病Aに対しては40~50単位/kg体重を週に2回のプロトコールも選択可能。

\*具体的な dose-escalation の方法は本文参照。 \*\*日本小児血液学会で行われている定期補充療法研究のプロトコール<sup>2)</sup>

は出血パターンに基づき用量を調整する。血友病Aには15~25単位/kg体重を週に2あるいは3回、血友病Bには30~50単位/kg体重を週に1あるいは2回の投与を行う。

最近研究として開始されたカナダの方法<sup>3)</sup>は、週1回の注射から開始し、開始後に個々の患者の出血頻度を基に回数を変化させていく方式である。次のステップに進む基準は、3カ月間に同一関節に3回以上の出血、3カ月間に4回以上の軟部組織あるいは関節内出血、あるいは同一関節に5回以上の出血である。すなわち、血友病Aにおいて最初はStep 1であるが、50単位/kg体重を週に1回の定期補充療法を行う。この基準を満たすようになると30単位/kg体重を週に2回のStep 2へ、そしてさらにその基準を満たすようになると最終ステップである25単位/kg体重を週に3回のStep 3へと進む。わが国の乳幼児に対する定期補充療法臨床研究のプロトコール<sup>2)</sup>は、スウェーデンの方法を基本とし、一部カナダと同様のステップアップ方式を認めている。すなわち本治療法の導入開始を目的とした、注射練習等の直前数カ月以内における週1回以下の定期補充療法は可能であり、また血管確保の問題などがある場合は血友病Aに対し40~50単位/kg体重を週に2回のプロトコールも選択可能となっている。主な方法を表2にまとめた。

### 3. 歴史

最初の報告は1942年に米国で行われたもの<sup>7)</sup>であるが、この報告を含め初期の報告は対象患者数が少数で、観察期間も数カ月と短期間のものである。スウェーデンのNilssonらは、重症血友病A、重症血友病Bの定期補充療法の研究成果をそれぞれ1970年、1976年に報告<sup>8,9)</sup>した。

輸注量は10～20単位/kg体重と少なく、注射間隔が時々長くなる症例も含まれ、また開始時期にすでに関節障害のある小児患者も含まれていた。関節障害の進行遅延効果が認められ、同年齢の中等症患者の関節スコアと変わらない成績が示された。定期補充療法の開始時期を関節障害発症前の低年齢から開始すれば、さらに関節障害の進展阻止/遅延がもたらされるのではないかと推論され、これが一次定期補充療法の基礎となった。

輸注量および輸注間隔に関する報告のうち Schimpf ら<sup>10)</sup>の研究を紹介する。重症血友病A患者に対して、第Ⅷ因子製剤を36単位/kg体重を週に1回、18単位/kg体重を週に2回、12単位/kg体重を週に3回のグループに分け、定期補充療法をそれぞれ2カ月ずつ行い出血回数、欠勤回数を比較した。本治療前の2カ月の出血回数は35回であった。週に1回、2回、3回の定期補充療法のレジメンによる出血回数は、それぞれ21回、14回、0回となり、輸注量全体としては同一でも、輸注回数を分割したレジメンが出血防止に効果的であることが示された。

出血回数だけでなく、長期間にわたる定期補充療法の包括的な調査成績<sup>11)</sup>を示したのは前述の Nilsson らである。1973～1978年生まれの患者群(グループⅠ:定期補充療法開始年齢は1.5～4.5歳、平均2.6歳)、1979～1984年生まれの患者群(グループⅡ:定期補充開始年齢は1～2歳、平均1.3歳)および1985～1988年生まれの患者群(グループⅢ:定期補充開始年齢は1～1.5歳、平均1.2歳)の、3群の重症血友病患者に対する定期補充療法の結果である。各々の群の1990～1995年の年間関節内出血回数、年間使用製剤量、投与前第Ⅷ(X)因子活性、年間欠席/欠勤日数が比較された。また、1990年と1995年に整形外科的関節スコア、関節X線写真スコア(Pettersson score)が比較された。グループⅠの年間関節内出血回数は0～19.8回(平均2.2回)であり、整形外科的関節スコア、関節X線写真スコアともに、1990年時点より1995年時点で軽度の悪化がみられた。一方、グループⅡ、Ⅲの年間関節内出血回数はそれぞれ0～0.4回(平均0.1回)、0～0.8回(平均0.4回)とともに年間1回未満で、整形外科的関節スコア、関節X線写真スコアはともに0点が維持された。そして、年間欠席/欠勤日数は、グループⅠでは平均0.9日(0.6～7日)であり、グループⅡ、Ⅲではともに0日であった。グループⅠとグループⅡ、Ⅲに差異はあるが、いずれのグループにおいても関節障害の進展阻止/遅延効果が観察された。さらに、治療開始時期が早期のグループⅡ、Ⅲにおいてはほぼ完璧に関節障害発症を阻止する結果であった。

1990年代には欧米各国から続々と定期補充療法の有効性を示す報告がなされた。定期補充療法に関するこれらの結果は観察的研究であるにもかかわらず、1994年全米血友病財団の医療および科学諮問委員会は、一次定期補充療法を重症型血友病の小児に対する最も適した治療法であると推奨した<sup>11)</sup>。世界保健機関(WHO)および世界血友病連盟も本治療法を承認した<sup>12)</sup>。筆者らの施設においても1990年代の終わりから重症血友病患者を対象に積極的に一次定期補充療法をとり入れている。症例数、観察期間が限られたものであるが、自験例においても確かな

### Ⅲ. 治療

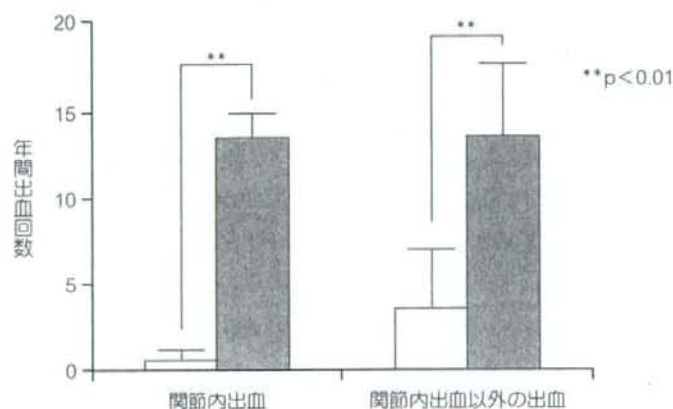


図1 自験例における一次定期補充療法と出血時補充療法の年間出血回数の比較<sup>13)</sup>  
白色スクエアは一次定期補充療法群、灰色スクエアは出血時補充療法群。一次定期補充療法を行った患者は、出血時補充療法を行った患者に比較して、関節内出血、関節内出血以外の出血ともに有意に年間出血回数が低いことが示された。

手ごたえを感じている(図1)<sup>13)</sup>。しかし、定期補充療法に関するこれらの報告は後方視的な観察的研究であるため、その有効性と安全性に関してエビデンスとして不十分とみなされていた<sup>14)</sup>。

#### 4. 前方視的ランダム化比較試験の中間報告

最近、待望の一次定期補充療法に関する前方視的ランダム化比較試験の中間成績が発表された。その一つは米国の血友病センター15施設が参加した Joint outcome study と呼ばれる研究<sup>15)</sup>である。研究は、ランダム化オープン試験で行われた。対象患者は足、膝、肘関節それぞれにつき、2回以上出血歴のない6カ月から30カ月齢の重症血友病Aで、一次定期補充療法群(P群)と強化された出血時補充療法群(E群)の2群に無作為に分け、①観察期間終了時の6歳時点での指標関節(足、膝、肘)の状態をMRI(磁気共鳴画像)およびX線による画像解析および関節機能、②関節内出血および他の出血の回数、輸注回数、第Ⅶ因子製剤の使用量、③副作用、コンプライアンスなど、を評価項目として比較検討された。

P群は25単位/kg体重の遺伝子組換え第Ⅶ因子製剤を隔日投与し、E群は出血直後に40単位/kg体重を投与、24、72時間後にそれぞれ20単位/kg体重を投与する。症状が消失しない場合は、最大4週間まで20単位/kg体重の隔日追加投与が許される。観察期間終了時の6歳の時点での指標関節のMRI所見がすべて正常であった割合は、P群、E群それぞれ93%、55%



であり ( $p = 0.002$ )、一次定期補充療法を行うことにより関節障害発症のリスクが83%低減することを示すものであった。X線所見でも同様の傾向であり、MRI との一致率は97%であった。また、年齢別の関節内出血およびその他の出血回数の比較では、P群では観察期間中のどの年齢においても関節内出血がほとんど認められなかった。一方、E群においては、1歳時では関節内出血は少ないが、2歳以降は加齢とともに関節内出血の回数が増加し、P群と有意な差異が認められた。関節のMRIスコアと関節内出血の回数とは弱い相関が認められた。しかしE群で、関節内出血が自覚されないにもかかわらずMRIスコアの高値例が18%程度認められたことは興味深い成績である。これは、関節内出血が顕在化していなくとも、微小出血あるいはsubclinical bleeds (不顕性出血) が関節障害に関与する可能性を示唆する成績と彼らは考察した。また、P群ではこの現象はみられなかった。短い観察期間で症例数も限られたため統計学的な有意差はなかったが、頭蓋内出血や消化管出血などの重篤な出血がE群では33例中3例にみられたが、P群では1例もみられなかったことは注目に値するものと考えられる。

もう一つはカナダで行われた研究報告<sup>10)</sup>である。インヒビターのない第Ⅷ因子活性2%以下の血友病Aを対象とし、前述「2. 方法」の項で示したように出血頻度により用量・用法をステップアップし、関節症を防ぐ試験である。約40%の患者が週に1あるいは2回の定期補充でコントロールされたと報告された。これらの前方視的ランダム化比較試験の中間報告により、一次定期補充療法の有効性に新たなエビデンスが付加された。

## 5. 受益と危険性

定期補充療法は、関節障害の進行阻止あるいは遅延効果のみならず、出血頻度の減少に関連する欠席 / 欠勤日数の減少効果も認められる。また、これらの結果として学校生活の充実がもたらされ、成人となった場合により社会への貢献がもたらされる可能性が期待される。しかし、定期補充療法による頻回の注射は決して危険性が皆無とは言いきれない。遺伝子組換え型の凝固因子製剤、十分なウイルス不活化対策が行われている血漿由来の凝固因子製剤の安全性はきわめて高く、現時点で問題の発生はみられていないが、引き続き新たな病原体に対する監視・警戒が必要なことはいうまでもない。第Ⅷあるいは第Ⅸ因子に対する同種抗体であるインヒビターの発生について、定期補充療法との関連について相反する意見があるが、最近ではむしろ一次定期補充療法はインヒビターが発生しにくい要因の一つとして考えられている<sup>17)</sup>。

## 6. わが国の現状

わが国の定期補充療法の実施率は、2006年に行われた全国調査によると血友病A、Bそれぞれ

### Ⅲ. 治療

れ34%, 22%であった<sup>10)</sup>。両病型とも重症>中等症>軽症の順であった。年齢別の実施率をみると、2歳未満と20歳以上の年齢層では低く、2歳から20歳ではおよそ血友病Aで約1/2、血友病Bで約1/3であった。すなわち、小児の血友病に対して二次定期補充療法は普及しているが、一次定期補充療法の割合は未だ少ないことが判明した。

## 7. 残された課題

定期補充療法(特に一次定期補充療法)に関して今後解決すべき主なものは、開始時期、対象患者、用量用法、評価方法、対費用効果、インヒビター発生の問題を含めた副反応などである。また、患者の心身の発達に与える影響や親子関係などについても検討課題である。また医療経済的には、成人での投与量や中止時期についても重要な課題である。

在宅自己注射(家庭治療)による一次定期補充療法が患者および家族の生活の質(QOL: quality of life)を高めることは想像に難くないが、ここで最大の問題は血管確保である。血管確保が困難な最初の時期、病院が自宅から遠い場合、注射のために週に2~3回通院することは逆にQOLの低下につながるため、自宅近くの施設で行えるような体制を構築する必要がある。また、血管確保の困難な時期あるいは患者に対しては、中心静脈カテーテルの留置をもっと積極的に考慮してもよいと思われる。また、現在メーカー各社がしのぎを削って開発中である半減期の長い凝固因子製剤により、本治療法はもっと多くの患者に容易に導入することが可能と考えられる。一日も早い開発が待たれる。

## おわりに

疾病治療の最終ゴールは治癒である。第Ⅲ-5章で記載されているが、遺伝子治療、肝ティッシュエンジニアリングなどの手法により治癒をめざす治療法の研究が精力的に行われている。しかし、まだ臨床応用までには克服すべき課題が残されている。ここで示した定期補充療法のうち一次定期補充療法は、適切に実施することにより治癒に匹敵するQOLをもたらす可能性のある治療法であることを明記したい。

(瀧 正志)

## 文献

- 1) Nilsson IM, Berntorp E, Lofqvist T, et al: Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med* 232: 25-32, 1992

- 2) 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
- 3) Berntorp E, Astermark J, Björkman S, et al : Consensus perspectives on prophylactic therapy for haemophilia : summary statement. Haemophilia 9 (Suppl 1) : 1-4, 2003
- 4) Löfqvist T, Nilsson IM, Berntorp E, et al : Haemophilia prophylaxis in young patients-a long-term follow up. J Intern Med 241 : 395-400, 1997
- 5) Fischer K, van den Berg M : Prophylaxis for severe haemophilia : clinical and economical issues. Haemophilia 9 : 376-381, 2003
- 6) Manco-Johnson MJ, Blanchette VS : North American prophylaxis studies for persons with severe haemophilia : background, rationale and design. Haemophilia 9 (suppl 1) : 44-48, 2003
- 7) Johnson JB : The management of hemophilia with lyophile human plasma intravenously injected. J Am Med Assoc 118 : 799-802, 1942
- 8) Nilsson IM, Blombäck M, Ahlberg A : Our experience in Sweden with prophylaxis on haemophilia. Proceedings of the 5<sup>th</sup> Congress of the World Federation of Hemophilia, Montreal 1968 ; Bibl Haematol 34 : 111-124, New York : Karger, 1970
- 9) Nilsson IM, Hedner U, Ahlberg A : Haemophilia prophylaxis in Sweden. Acta Paediatr Scand 65 : 129-135, 1976
- 10) Schimpf K, Fischer B, Rothmann P : Die ambulante Dauerbehandlung der Hämophilie A. Dtsch Med Wochenschr 101 : 141-148, 1976
- 11) Skolnick AA : Hemophilia Foundation recommends prophylactic use of clotting factors. JAMA 272 : 1153-1154, 1994
- 12) Berntorp E, Boulyjenkov V, Brettler D, et al : Modern treatment of haemophilia. Bull World Health Organ 73 : 691-701, 1995
- 13) Taki M, Ohi C, Yamashita A : Six years' experience of regular continuous prophylactic infusion of clotting factor concentrates in infants and young children with severe hemophilia A and B in Japan. XXth ISTH, PO235, 2005
- 14) Stobart K, Iorio A, Wu JK : Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B. Cochrane Database Syst Rev 18 : CD003429, 2005
- 15) Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al : Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N Engl J Med 357 (6) : 535-544, 2007
- 16) Feldman BM, Pai M, Rivard GE, et al : Tailored prophylaxis in severe hemophilia A : interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. J Thromb Haemost 4 : 1228-1236, 2006
- 17) Gouw SC, van der Bom JG, Marijke van den Berg H : Treatment-related risk factors of inhibitors development in previously untreated patients with hemophilia A : the CANAL cohort study. Blood 109 : 4648-4654, 2007
- 18) 瀧 正志, 立浪 忍, 三間屋 純一ほか : わが国の血友病の家庭療法および定期補充療法の実施状況について - 2006 年度血液凝固異常症全国調査より - . 臨床血液 48 : 1015, 2007

### Ⅲ. 治療

## 3. 合併症の予防と治療

### 3) インヒビター保有患者の治療

#### (i) 止血治療

#### はじめに

インヒビターは、凝固因子製剤による補充療法の結果、製剤中の第Ⅶ因子や第Ⅸ因子に対して発生する抗第Ⅶ因子あるいは抗第Ⅸ因子同種抗体である。インヒビターが発生すると、第Ⅶ因子や第Ⅸ因子に結合して構造・機能異常をもたらし、さらに、抗原/抗体複合体形成によってクリアランスが亢進するために補充療法の止血効果が激減～消失する<sup>1)</sup>。したがって、一般に、インヒビター保有症例の止血管理は、補充療法が無効なことが多く、インヒビター非保有例より困難な場合が多い。インヒビター保有患者の止血療法は、出血症状の重症度、インヒビターの力価と反応性、過去の治療効果などを基礎に選択される。

#### 1. インヒビターのフェノタイプ

インヒビターの検出および力価測定は Bethesda 法<sup>2)</sup>に基づく。正常血漿 1 mL 中の第Ⅶ因子あるいは第Ⅸ因子を 50%失活させる抗体量を 1 Bethesda Unit/mL (BU/mL) と定義する。通常、> 0.6 BU/mL がインヒビター陽性と判断される。特に 1 BU/mL 前後の低力価のインヒビター測定は Nijmegen 変法が推奨されている<sup>3)</sup>。インヒビターの反応性により、製剤投与 5～7 日後に上昇する既往免疫反応 (anamnestic response) が出現するタイプ、製剤投与後もインヒビターの変動が少ないタイプ、そして、インヒビターが一過性に出現して消失するタイプに分けることができる。

既往免疫反応とは、凝固因子製剤投与前のインヒビター力価が 50%以上上昇した場合と定義されている。既往免疫反応のある症例で、凝固因子製剤の投与中止で再びインヒビター力価が低下する症例と高値を持続する症例とがある。国際血栓止血学会学術標準化委員会、第Ⅶ因子・第Ⅸ因子小委員会では、 $\geq 5$  BU/mL のインヒビターが検出された症例をハイレスポonder

3. 合併症の予防と治療 3) インヒビター保有患者の治療 (i) 止血治療

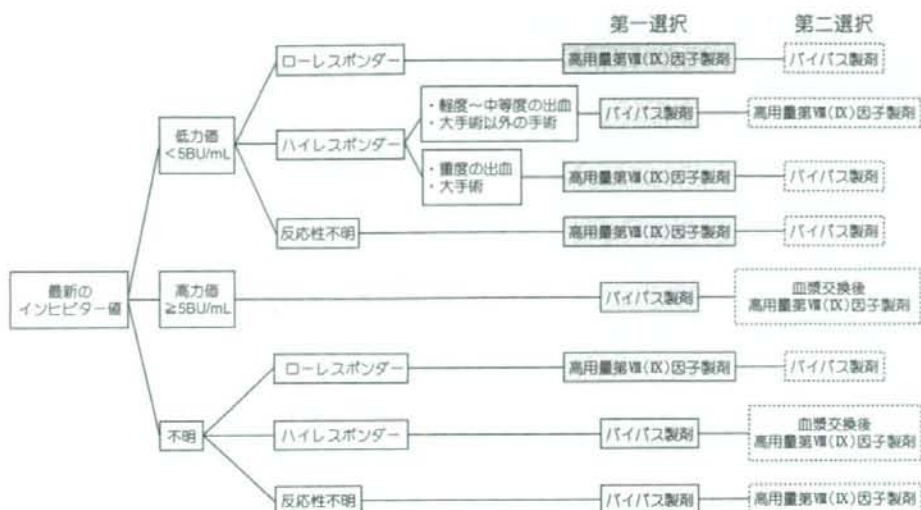


図1 インヒビター保有血友病患者の止血管理の治療アルゴリズム<sup>5)</sup>  
(日本血栓止血学会血友病部会ガイドライン)

最新のインヒビター力価が < 5 BU/mL でローレスポンドーの場合、第一選択の止血治療製剤は第Ⅷ因子あるいは第Ⅸ因子製剤である。無効な場合にバイパス製剤を使用する。ただし、ハイレスポンドーの場合は基本的に第一選択はバイパス製剤であるが、重篤な出血や大手術の場合は凝固因子製剤を選択する。反応性が不明瞭な場合は凝固因子製剤を最初に使用する。一方、インヒビター力価が ≥ 5 BU/mL の場合はバイパス製剤が第一選択である。インヒビター力価が不明な場合は、過去のインヒビター歴を確認して反応性によって治療製剤を選択する。

(HR: high responder), 補充療法の反復にもかかわらず、< 5 BU/mL の症例をローレスポンドー (LR: low responder) と定義することを勧告している<sup>4)</sup>。日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会は、インヒビターの力価と HR か LR かにより治療製剤を選択するアルゴリズムを提唱している (図1)<sup>5)</sup>。

## 2. 出血症状の重篤度の評価

インヒビター保有症例の止血療法の選択においては、出血症状の重篤度の臨床的評価も重要である。一般に重篤な出血症状とは、頭蓋内、腹腔内、頸部出血など生命の危険を伴う出血や後遺症を残す可能性のある重篤な関節内、筋肉内出血を指す<sup>5)</sup>。外科処置や手術時の止血管理においては、処置の程度や止血治療の必要期間などを考慮して止血製剤の選択と投与期間を決定する。特に、生命にかかわる手術や出血量が多く止血困難が予想される手術は、術前に綿密な止血療法の計画を立てることが必須である。

### 3. 急性出血に対する止血治療の実際

#### 1 補充療法

##### (1) 補充療法の選択基準と投与量

< 5 BU/mL の低力価のインヒビター保有例で、過去に既往免疫反応がない LR の止血療法の第一選択は補充療法の続行である<sup>5)</sup>。確実な止血効果を得るためには、インヒビター中和量に目標止血レベルに必要な製剤を加えて投与する。中和量(単位)は、理論的には  $40 \times \text{体重(kg)} \times \{(100 - \text{ヘマトクリット値(\%)}) / 100\} \times \text{インヒビター力価(BU/mL)}$  で算定される。通常は簡便にヘマトクリット値を 50% とし、 $20 \times \text{体重(kg)} \times \text{インヒビター力価(BU/mL)}$  で計算する。インヒビターの抗第Ⅷ因子あるいは第Ⅸ因子活性の失活パターンにより必ずしも期待値通りに上昇しないこともあり、凝固因子活性のモニタリングが望まれる。

< 5 BU/mL でも過去に 5 BU/mL 以上に上昇した HR タイプでは、第一選択は、後述するバイパス止血療法が第一選択になるが、重度の出血症状や大手術の際は、補充療法を選択する。しかしながら、HR の場合、投与 5～7 日後に既往免疫反応の出現を十分考慮して、反応後の止血療法の計画が実用的である。通常は、バイパス止血療法に変更する。インヒビター力価が 5～10 BU/mL でも、重篤な出血や大手術時には高用量の第Ⅷ因子や第Ⅸ因子製剤による中和療法を実施することは可能である。

##### (2) 補充療法製剤の選択 (他章参照)

わが国で使用可能な第Ⅷ因子 (FⅧ) 製剤は血漿由来第Ⅷ因子製剤、遺伝子組換え第Ⅷ因子および血漿由来第Ⅷ因子 / フォン ヴィレブランド因子複合体 (FⅧ / VWF) 製剤の 3 タイプである<sup>6)</sup>。第Ⅸ因子製剤は血漿由来第Ⅸ因子製剤と血漿由来第Ⅸ因子複合体製剤の 2 タイプが、わが国で使用可能である。遺伝子組換え型第Ⅸ因子製剤はまだわが国では認可されていない。一部の血友病 A インヒビター症例において、FⅧ / VWF 製剤の止血効果が第Ⅷ因子製剤より上回ることが知られている。Inoue らの報告<sup>7)</sup>によると 2 BU/mL 前後のインヒビターが持続する血友病 A インヒビターで、FⅧ製剤と FⅧ / VWF 製剤の回収率を比較検討したところ、FⅧ / VWF 製剤の回収率が FⅧ製剤の 2 倍以上で、かつ、半減期も長かった。これは本インヒビターが第Ⅷ因子軽鎖を認識し FⅧ / VWF 結合を抑制する抗体で、FⅧへの反応性が VWF の存在により低下するためであることが明らかにされている。したがってインヒビターによっては、FⅧ / VWF のより高い止血効果が期待できる症例があることを知っておく必要がある。

##### (3) 製剤の投与方法

通常、第Ⅷ因子製剤や第Ⅸ因子製剤はボラスで投与するが、重篤な出血や大手術の止血管

### 3. 合併症の予防と治療 3) インヒビター保有患者の治療 (i) 止血治療

理時では持続投与も選択される。本方法は、止血レベルを一定に維持できることと、製剤の使用量を少なくできる利点がある。インヒビター保有例での投与算定の基準はないが、非インヒビター保有例で100%を維持するためには、血友病Aで第Ⅷ因子製剤3~4単位/kg/時、血友病Bで第Ⅸ因子製剤4~5単位/kg/時必要であることから<sup>8)</sup>、インヒビターが初回のボラス投与で完全に中和されていれば、インヒビター非保有例と同様の投与量で凝固因子活性を維持できる。しかしながら、インヒビター非保有例と異なり、実際はより高用量の投与量が必要な場合が多い。

## 2 バイパス止血療法

日本血栓止血学会が発表したガイドラインでは、インヒビター力価が $\geq 5$  BU/mL<sup>3)</sup>の場合の第一選択は、重篤な出血症状や大手術時の止血管理を除いてバイパス止血療法である<sup>3)</sup>。したがって、インヒビター保有症例の急性出血症状に対する止血治療の基本はバイパス止血療法である。従来、血漿由来の活性化型プロトロンビン複合体製剤(aPCC:activated prothrombin complex concentrates)もしくはプロトロンビン複合体製剤(PCC:prothrombin complex concentrates)がバイパス止血療法の主体であったが、遺伝子組換え活性化型第Ⅷ因子製剤の導入後、バイパス止血治療は大きく進歩した。PCC製剤は販売が中止とされ、現在、使用できるバイパス製剤はaPCC(ファイバ®)とrFⅦa(ノボセブン®)の2製剤である。

## 3 バイパス止血療法製剤 (表1)

### (1) 活性化型プロトロンビン複合体製剤 (aPCC)

aPCCは複数の凝固因子を含有する血漿由来製剤で、インヒビター保有例の止血治療製剤として1977年より販売された。原料のプール血漿からcryoprecipitate(クリオプレシピテート

表1 バイパス止血療法治療製剤と用法

製剤	商品名	規格 (単位/バイアル)	標準用法・用量	注意点
aPCC	ファイバ	500, 1000	50~100単位/kg, 8~12時間ごと 1~3回	・1日最大投与量200単位/kg ・重篤な出血や手術時は8~12時間 ごとの投与を1~2週間 ・トラネキサム酸の併用は避ける
rFⅦa	ノボセブン	1.2 mg, 4.8 mg	90~120 $\mu$ g/kg, 2~3時間ごと 1~3回/日	・小児は2時間ごと ・重篤な出血や手術時は2時間ごと 投与1~2日間、以後漸減して1~ 2週間投与続行 ・トラネキサム酸併用有効

### Ⅲ. 治療

〔寒冷沈殿物〕が少ない血漿 (cryo-poor plasma) を陰イオン交換クロマトグラフィーで精製後、凝固因子の活性化工程を経て製造されている。製品は 60℃・10 時間、80℃・1 時間の 2 段階の蒸気加熱処理によるウイルス不活化処理が施されている。本製剤はビタミン K 依存性因子であるプロトロンビン、第Ⅶ因子、第Ⅸ因子および第Ⅹ因子を主成分とするが、活性型第Ⅻ因子 (FⅫa)、活性型第Ⅸ因子 (FⅨa)、活性型第Ⅹ因子 (FⅩa)、活性型第Ⅶ因子 (FⅦa) およびプロトロンビンなどの活性型凝固因子も含まれている。

aPCC の止血機序は製剤に含有される様々な凝固因子が、出血局所での活性化血小板上でプロトロンビン産生を亢進することと考えられている。Turecek らは抗第Ⅶ因子抗体により作製した家兎インヒビターモデルにおいて、プロトロンビンと FⅩa が aPCC と同様な止血効果をもたらしたことから、さらに、第Ⅴ因子 (FⅤ) が aPCC のプロトロンビン生成促進作用に必須であることを明らかにした。これらの所見より aPCC の止血作用の本態は、FⅤ存在下にプロトロンビンと FⅩa によるプロトロンビナーゼ活性亢進であると考えられている<sup>9)</sup>。

#### a) aPCC による止血治療の実際

通常、aPCC 50～100 U/kg を 8～12 時間ごとに緩徐に静注もしくは点滴静注する。1 日の最大投与量は 200 U/kg を超えない。一般に、軽度～中等度の出血では 1～2 回/日の投与を 1～3 日実施する。重度の出血では 2～3 回/日の投与を 1～2 週行う。これまでのわが国の保険診療上では aPCC の使用は >10 BU/mL で投与期間は 3 日と限られていたが、2008 (平成 20) 年 4 月 1 日付けで制限が撤廃された。

aPCC の急性出血症状に対する止血効果に関しては、Negrier らが欧州を中心に多施設後ろ向き調査を実施した<sup>10)</sup>。本調査では計 15 血友病センターから 60 名の 433 出血エピソードが集計され、有効率は 81.3% であった。関節内出血に限定すると有効例のうち 50.7% が 1 回投与、31.2% が 2 回投与、7.4% が 3 回投与されていた。さらに、最近、欧米でより拡大した後ろ向き調査が実施された<sup>11)</sup>。参加施設は 72 センターで、最終的に計 63 症例から >4,500 回の aPCC 投与エピソードが集計された。急性出血に対する治療は 49 症例・計 169 エピソードであった。そのうち、家庭内で投与されたのは 119 例で、自然出血が 107 例、外傷関連出血が 52 例であった。出血部位の内訳は関節内が 105 例で最も多く、筋肉軟部組織 48 例、粘膜 6 例と続く。投与回数/日および投与日数の中央値はそれぞれ 1 回 (1～4 回)、2 日 (1～12 日) であった。aPCC の止血効果は 169 中 110 エピソード (65%) が治療中に止血したが、45 エピソードで止血が遅延し、無効例は 7 例であった。aPCC の単回投与で止血できた例が 21%、2 回投与が 16%、3 回投与が 48% であった。出血部位別にみると、1 回の投与でコントロールできた関節内出血は 23%、3 回の投与例は 55% であった。Negrier ら報告を比較すると aPCC の有効率はより低い。しかしながら、両報告からみても、最も治療回数の多い関節内出血に対しては複数回の投与が必要と考えられる。



## b) aPCC による外科処置・手術時の止血管理

従来、高力価のインヒビター力価を有する HR インヒビター保有例の外科的処置や手術を aPCC 単独で実施することは、止血効果の不確実性、高額な医療費、血栓症や DIC (disseminated intravascular coagulation: 播種性血管内凝固) 発症の危惧、さらにエビデンスが少ないことなどの理由によりきわめて困難であった。実施例の多くは、第Ⅲ因子製剤や第Ⅸ因子製剤による中和療法後に aPCC を併用する症例であった。しかしながら、rFVIIa による手術実施例の増加にあいまって、近年、aPCC 単独使用による実施例の報告が増加している。Negrier らの多施設後向き調査によると<sup>10)</sup>、16 例の小外科処置に対して aPCC が使用されていた(表 2)。最も多いのが関節腔穿刺(10 例)で投与回数は 2~6 回、投与日数は 2~4 日の範囲でいずれも有効であった。投与量は 78~160 単位/kg/日であった。抜歯では 6 例が使用されたが、

表 2 aPCC による小外科的処置の止血管理<sup>10)</sup>

処置名	投与回数	投与量 (単位/kg/日)	投与期間 (日)
関節腔穿刺			
膝	4	100	4
	4	100	4
	3	160	2
	3	160	2
	3	160	2
肘	6	150~100	3
	4	100	4
	6	140	3
足	4	100	4
	2	78	2
抜歯	2	150	1
	6	150	3
	2	164	1
	2	150	1

表 3 aPCC による大手術の止血療法<sup>10)</sup>

手術名	投与回数	投与量 (単位/kg/日)	投与日数
膝関節滑膜切除	10	210~140	5
膝関節形成	63	210	21
皮膚筋肉形成	63	210	21
足関節形成	15	180	6
前立腺切除術	96	210	32

### Ⅲ. 治療

2回投与が3例、6回投与が1例で、投与期間はそれぞれ1日、3日であった。大手術では、4症例が実施されていた。内訳は膝関節滑膜切除術、膝関節形成術、皮膚筋肉形成術、足関節形成術、前立腺腺腫摘出術であった(表3)。最近のDiMicheleらの調査報告では足関節、膝関節形成術、下肢のコンパートメント症候群などで実施されている<sup>11)</sup>。大手術時のaPCCの投与量や期間は術名により異なる。投与量は120～210単位/kg/日で投与期間は5～21日である(表3)<sup>10)</sup>。Krautらの報告では、皮下埋め込み中心静脈カテーテル設置術などの外科的処置後の投与レジメンは50～74単位/kg・1～2回/日で、投与日数は1～6日の範囲であった<sup>12)</sup>。

わが国では、aPCCに関して、インヒビター力価 >10 BU/mL、投与期間 <3日の使用制限があったために、大手術に使用された経験は少ない。2008(平成20)年度よりこれらの制限が撤廃されたために、aPCCを用いて手術療法も考慮できるようになった。国際的にもまだまだ症例数が少なく、今後、外科的処置や手術時のaPCC投与レジメンに関する標準化が必要である。

#### c) aPCCの安全性

Ehrlichらによると計395,000回の投与で発生した有害事象(AE:adverse event)は55例で、そのうちの16例がDICと心筋梗塞などの血栓症関連のAEである<sup>13)</sup>。そして、AE発症16例中13例(81%)に血栓症発症リスクが認められた。半数の8例が過剰投与で、>400単位/kg 2例、>300単位/kg 3例、>200単位/kg 3例であった。あとは、肥満、aPCC製剤投与直前にrFVIIa製剤を投与していた例、冠動脈疾患の既往などである。

これまでの報告や市販後調査を総合するとaPCCのAEの発生頻度は決して高くはない。しかしながら、血栓症発症のハイリスク患者では過剰投与を避け、血栓、DICマーカーの検査を定期的に行うことが必要である。さらに、バイパス止血療法の長期継続により止血効果の低下する症例が存在することが報告されている。Hayashiら<sup>14)</sup>は、十二指腸穿孔による出血性ショックをきたしたために、aPCCの連日投与により止血療法を実施し、いったん止血できたが、その後再出血をきたしたHRインヒビター保有血友病A症例を報告した。その際、実施した、thromboelastography (TEG:血栓弾性記録法)ではaPCC投与後の凝固機能の改善がみられず、rFVIIaに変更したところ再度改善がみられた。したがって、長期間のバイパス止血療法においては、臨床的止血効果、貧血のチェックに加えて凝固機能のモニタリングを実施することが望ましい。

#### d) aPCCによる既往免疫反応

aPCCには第Ⅷ因子のフラグメントが検出される。このため、aPCCの反復投与によりインヒビターが上昇する症例がある。これは、aPCCが第Ⅷ因子の軽鎖フラグメントを含有しているためで、特に軽鎖認識タイプのインヒビターに多くみられる<sup>15)</sup>。したがって、インヒビター力価が低下せず、高値を維持している症例ではaPCCに起因する既往免疫反応を留意する必要

がある。なお、本反応歴を有する症例でも経過によりその後低下する症例もある。Negrier らの報告では、31.5%の患者で既往免疫反応がみられたが、そのうち64.7%が漸減していた<sup>10)</sup>。

(2) 遺伝子組換え活性型第Ⅶ因子製剤 (rFⅦa)

活性型第Ⅶ因子製剤の血友病患者に対する止血メカニズムは、Hoffman らの提唱した近年の凝固反応の基礎的概念である細胞基盤性凝固メカニズムで説明されている<sup>10)</sup>。古典的な凝固反応は内因系と外因系カスケードに分かれて進行して、第Ⅹ因子活性化反応が起こり、以後共通経路でトロンビンが産生されてフィブリンが形成されるというものであるが、細胞基盤性モデルでは出血部位の外傷血管部位に露出された組織因子 (TF: tissue factor) が活性型第Ⅶ因子と複合体を形成して、第Ⅹ因子が活性化されて微量なトロンビンが形成される (initiation phase: 初期相) (図2)。このトロンビンでは止血に必要なフィブリンの産生には不十分である

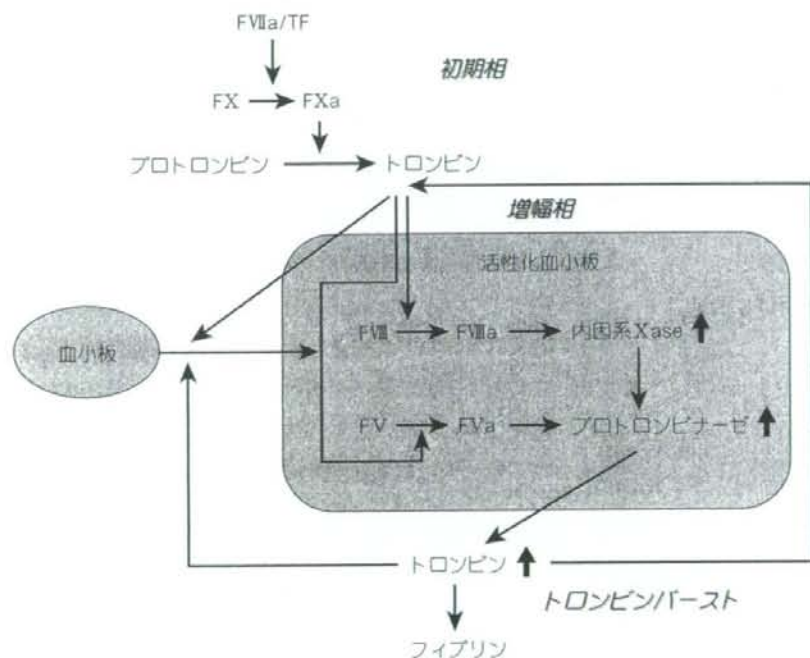


図2 細胞基盤性凝固メカニズム

出血が起こると局所で露出された組織因子 (TF) が活性型第Ⅶ因子 (FVIIa) と複合体を形成して第Ⅹ因子 (FX) を活性化させ、微量のトロンビンが産生される (初期相)。微量のトロンビンはフィブリン形成には不十分であるが、血小板や第Ⅶ因子 (FVII)、第Ⅴ因子 (FV) を活性化させて凝固反応は加速される (増幅相)。その後、トロンビン生成が爆発的に生成され (トロンビンバースト) 止血に十分な安定したフィブリンが形成される。

### Ⅲ. 治療

が、血小板を活性化させ、第Ⅲ因子や第Ⅴ因子を活性化させることにより、内因系Xaseおよびprothrombinase(プロトロンビナーゼ)活性が亢進し(propagation phase〔増幅相〕)、トロンビン生成が爆発的に進んで止血に十分なフィブリンが形成される(thrombin burst〔トロンビンバースト〕)<sup>17)</sup>。血友病ではこの活性化血小板上でのpropagation phaseが障害されている。大量のFⅦa存在下では、活性化血小板上で第Ⅲ因子あるいは第Ⅴ因子が存在しなくてもthrombin burstを得ることができる<sup>18)</sup>。さらに、高用量のFⅦaによりもたらされたthrombin burstにより、トロンビン依存性抗線溶因子であるthrombin activatable fibrinolytic inhibitor(TAFI)<sup>19)</sup>を誘導して、線溶系をブロックすることによりさらに強固な止血をもたらす。遺伝子組換え型FⅦa(rFⅦa)は、インヒビター保有血友病症例の止血治療製剤として1988年に初めて臨床応用され、現在aPCCと並んで重要なバイパス止血療法製剤として使用されている<sup>20)</sup>。

#### a) rFⅦaの急性出血に対する止血療法の実際

rFⅦaの投与量については、Lusherが<sup>21)</sup> 35 μgおよび70 μg/kgの2つの投与群における二重盲検試験では止血効果に有意差はみられなかった。関節内出血に限定した有効例(著効+有効)は71%で平均投与回数は3回であった。一方、Shapiroらが実施した外科手術実施例を対象としたrFⅦaの投与量に関する試験では90 μg/kg、2~6時間ごと投与群の止血効果が、35 μg/kg、2~6時間ごと投与群を上回ることが報告された<sup>22)</sup>。その後、rFⅦaの止血効果は投与量が多いほうが高く、90 μg/kg、2~3時間ごとの投与が国際的にも一般的な投与量として認知されるに至った<sup>23)</sup>。ただし、小児は投与後の半減期が短いため2時間ごとの投与が薦められている<sup>24)</sup>。

rFⅦaの有効性には出血後、製剤投与までの時間経過に強く依存している。Santagostinoらは出血症状が出現後、6時間以内に投与を開始することにより、著明な止血効果を得られることを明らかにした<sup>25)</sup>。rFⅦaの早期投与開始のためには、家庭内投与が原則になる。関節内出血や筋肉内出血の止血治療において、家庭内投与を基盤に早期投与を開始することにより、より少ない投与回数で止血効果が得られることが明らかにされている<sup>26) 27)</sup>。日本血栓止血学会血友病部会のガイドラインでは、軽度~中等度の出血であれば1~3回の投与を行い、必要であればさらに1回の追加投与を行うことを推奨している<sup>3)</sup>。

#### b) rFⅦaによる外科処置・手術時の止血管理

rFⅦaは小外科的処置のみならず、中等度以上の外科手術にも使用されつつある。Lusherらは大手術21例、小手術57例、抜歯関係25例の計103例の外科手術に関する成績を集積した<sup>28)</sup>。報告によると著効+有効例はそれぞれ81%、86%、92%で、rFⅦaによる止血管理で大外科手術も可能であることが示された。わが国でも、インヒビター力価と投与日数に関する保険診療上の制限がなかったために、aPCCより使用経験は多く、人工関節置換術などの大きな