5．血友病Aの凝固因子補充療法とEBM

酒井　道生・白幡　聡[1)]
Sakai Michio Shirahata Akira

産業医科大学小児科[1)] 教授

Summary 血友病Aは先天性に第Ⅷ因子を欠乏･欠損する凝固異常症であり，反復する関節内出血を特徴とし，血友病性関節症を発症すると日常生活動作に支障を来す。インヒビターのない血友病Aの凝固因子補充療法については，複数の国や団体からそれぞれガイドラインが出されており，その内容に極端な相違はない。いずれも十分な科学的根拠に裏付けされたものではなく，これまでの豊富な臨床的知見に基づいて作成されているが，実用上の問題は少ない。これまでは，出血時にその程度に応じて第Ⅷ因子製剤を間欠的に投与する出血時補充療法が主流であったが，最近では，出血させないことを目的に第Ⅷ因子製剤を定期的に投与する定期補充療法が普及しつつある。

はじめに

血友病Aは，X染色体上に位置する第Ⅷ因子（FⅧ）遺伝子の先天異常により，FⅧ活性の欠乏・欠損を来し出血傾向を呈する，X連鎖劣性遺伝病である。出血傾向の程度はFⅧ活性にほぼ相関するので，本来なら100%（60～140%）あるべきFⅧ活性が1%未満の場合を重症型，1～5%の場合を中等症型，5%以上の場合を軽症型と重症度分類する。軽症型および中等症型血友病Aでは，血管内皮細胞に貯蔵されたvon Willebrand因子（VWF）の放出促進作用によりFⅧ活性の3～6倍の上昇が期待できる[1)] desmopressin（DDAVP）が第一選択治療薬となるため，血液凝固第Ⅷ因子製剤（FⅧ製剤）が絶対適応となるのは重症型血友病Aのみである。そこで本稿では，主に重症型血友病Aを対象とした凝固因子補充療法について解説する。なお，重症型血友病Aの20～30%では，FⅧ活性を阻害する抗体，いわゆるインヒビターが発生し，一時的もしくは永続的に通常量のFⅧ製剤での止血管理ができなくなる。その際にはFⅧ製剤大量投与による中和療法やバイパス療法といった別個の治療戦略が必要となるが，紙面の制限があり，本稿ではインヒビター陽性血友病Aの補充療法については言及しない。また，最初に明記しておくが，現在普及して

FⅧ（第Ⅷ因子）　VWF（von Willebrand因子）　DDAVP（desmopressin）　FⅧ製剤（血液凝固第Ⅷ因子製剤）

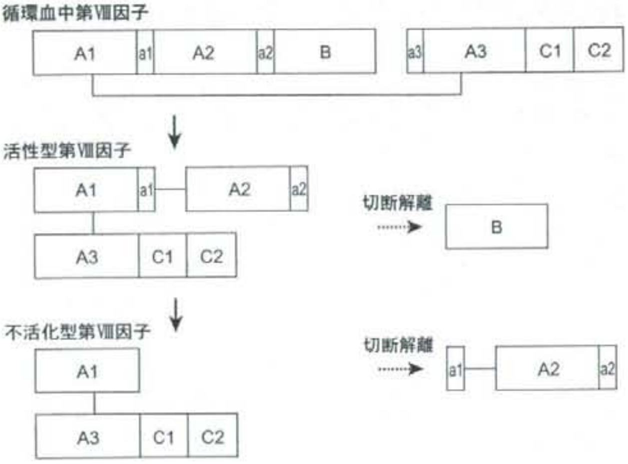

図1　第Ⅷ因子製剤の構造およびその活性化と不活化

第Ⅷ因子は循環血中で，A1-A2-Bドメインと A3-C1-C2 ドメインのヘテロダイマーとして存在する。Bドメインが切断解離され活性化し，その後A2ドメインが切断解離されると不活化する。

いる凝固因子補充方法の多くは，十分な科学的根拠に裏付けされたものではなく，これまでの豊富な治療経験に基づいている。その一方，現在の治療法で臨床的に高い有効性と安全性が実証されていることから，当面はFⅧ製剤の投与方法が大幅に変更されることはないであろう。ましてや，製剤必要最少量を模索する目的で比較対照試験を実施することは倫理的にも容認される状況にないことを理解されたい。

1．FⅧの役割および薬物動態（図1，2）

FⅧは2,332個のアミノ酸からなる糖蛋白で，分子量は約300 kDaであり，主に肝臓で産生される。FⅧの基本構造は，3つのAドメイン，1つのBドメイン，2つのCドメインから構成され，A1-A2-BドメインとA3-C1-C2ドメインの

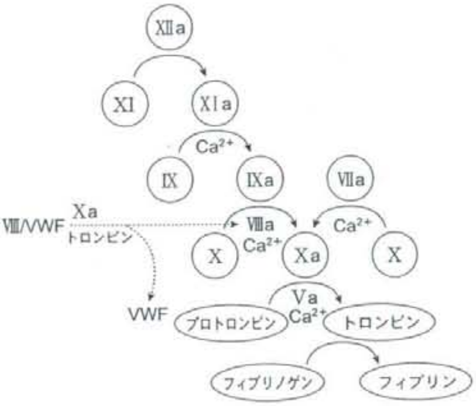

図2　血液凝固反応

FⅧは，FXaやトロンビンの作用で，VWFから解離し活性化し，FⅨaの補酵素としてFⅨaの第Ⅹ因子の活性化作用を著明に増強する。

ヘテロダイマーとして存在する。循環血液中に分泌されたＦⅧは通常，瞬時にVWFと強固に結合しＦⅧ/VWF複合体を形成し，活性化プロテインC（**APC**）や活性化第Ⅹ因子（**F X a**），活性化第Ⅸ因子（**F Ⅸ a**）による不活化を免れるが，出血等により凝固系が活性化すると，傷害血管部位の血小板膜上のリン脂質に結合し，第Ⅹ因子（**F X**），ＦⅨａとともにＦＸase複合体を形成する。ＦＸase複合体を形成したＦⅧは，トロンビンやＦＸａの作用でVWFを解離したあとＢドメインが切断除去され活性化し，ＦⅨａの補酵素としてＦⅨａのＦＸ活性化作用を著明に増強する。その後，ＦⅧａはA2ドメインを解離し失活する。

ＦⅧの体内動態については，いったん循環血液中に分泌されたＦⅧはVWFと複合体を形成し大きな分子となるため，血管外に漏出することは少なく，ほとんどが血管内にとどまる。経静脈的に投与されたＦⅧも同様の挙動を呈し，単相性に近い薬物動態を示す。ＦⅧ活性は，経静脈的投与後10～15分でピーク値に達する。半減期は8～12時間程度であるが，個体差があり，また，成人よりも小児の半減期が短い。最近，low-density lipoprotein（**LDL**）受容体ファミリーに属するlow-density lipoprotein receptor-related protein（**LRP**）がＦⅧの細胞内取り込み分解に関与し，ＦⅧのクリアランスに影響を与えていることが明らかとなった。

2．血友病Ａの臨床症状

血小板系には異常がないため一次止血機構は正常に働くが，ＦⅧの欠乏・欠損により，二次止血機構である血液凝固反応が遅延し，形成された止血栓の強度が弱いために，深部組織でのじわじわとした出血が持続しやすいのが本症の特徴である。その代表が関節内出血であり，関節内への出血の反復は次第に関節の変形や破壊を来し，いわゆる“血友病性関節症”を引き起こす。好発関節は，肘，膝，足関節である。血友病性関節症を発症した関節では，関節可動域の制限や関節拘縮がみられ，日常生活動作に支障を来す。そのため，血友病治療の有効性を評価する客観的評価基準として，関節症に対する発症阻止および進行抑制効果を用いることが多い。なお，短期間に反復して出血が認められる関節を，“標的関節（target joint）”と呼ぶ。関節内出血以外には筋肉内出血や皮下出血が多いが，重篤なものとして頭蓋内出血が重要である。同じくＸ連鎖劣性遺伝する第Ⅸ因子の先天性欠乏・欠損症を血友病Ｂと呼ぶが，臨床像のみで血友病Ａと区別することはできない。

3．血液凝固因子製剤の進歩

この半世紀に及ぶ血友病治療の飛躍的な進歩は，血液凝固因子製剤の開発によるところが大きい。血液凝固因子製剤の純化技術の向上および様々な工程での感染症対策により，ＦⅧ製剤は，高純度，高濃度，そして極めて安全性の高い製品となった。現在，国内で使用可能なＦⅧ製剤には，血漿由来ＦⅧ製剤２剤と遺伝子組換えＦⅧ製剤２剤があり，その概略を**表１**[2]に示す。製剤中の“単位”という用語は，血漿1mLに１単位含まれる場合にＦⅧ活性が100%を示す力価を意味する。現時点では，各製剤の臨床的な有効性および安全性はほぼ同等と考えられている。なお，コンファクトＦはVWFを含有しvon Willebrand病にも適応があるが，血友病Ａで使用する際には他の製剤よりも必要投与容量が4～16倍多くなることに留意する。

まず，純化精製技術については，新鮮凍結血漿

APC（活性化プロテインC）　ＦＸａ（活性化第Ⅹ因子）　ＦⅨａ（活性化第Ⅸ因子）　ＦＸ（第Ⅹ因子）
LDL（low-density lipoprotein）　LRP（low-density lipoprotein receptor-related protein）　FFP（新鮮凍結血漿）

表1　日本国内で使用可能な凝固因子製剤：2008年7月現在

	血漿由来第Ⅷ因子製剤		遺伝子組換え第Ⅷ因子製剤	
製剤名	クロスエイトM	コンファクトF	コージネイトFS	アドベイト
製造/販売	日本赤十字社	化血研/アステラス製薬株式会社	バイエル薬品株式会社	バクスター株式会社
原材料または由来細胞	国内献血血漿	国内献血血漿	ベビーハムスター腎臓（BHK）細胞	チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞
規格（溶解液量）	250単位（10 ml） 500単位（10 ml） 1,000単位（10 ml）	250単位（10 ml） 500単位（20 ml） 1,000単位（40 ml）	250単位（2.5 ml） 500単位（2.5 ml） 1,000単位（2.5 ml）	250単位（5 ml） 500単位（5 ml） 1,000単位（5 ml）
von Willebrand因子の含有の有無	なし	あり	なし	なし

（文献2より引用）

(FFP) に含有されるFⅧはおおよそ0.8単位/mLであるが，凍結血漿をゆっくりと溶解することにより生成できるFⅧ高濃度含有分画であるクリオプレシピテート（クリオ）にはおおよそ8単位/mLと，FFPの約10倍のFⅧが含有されている。しかし，1965年の開発当時には画期的な製剤であったクリオを使用しても，例えば70 kgの重症型血友病A患者のFⅧ活性を50%に上昇させたい場合には200 mL程度の投与が必要となり，大量投与や反復投与が必要な場合には無視できない容量負荷となる。それが，現在使用可能なFⅧ製剤ではコンファクトFを除くと，100～400単位/mLと極めて高濃度になっており，FⅧ製剤投与に伴う容量負荷はほとんど問題とならなくなった。また，高純度化に伴いほとんどの夾雑物が除去され，製剤投与時のアレルギー反応の抑制にもつながった。

安全面については，過去に苦い経験のある **HIV** (human immunodeficiency virus) や **HCV** (hepatitis C virus) に代表される感染病原体への対策が十分に講じられている。現在，国内で使用可能な血漿由来製剤は，2剤とも国内献血由来の血漿を用いている。まず，献血時の問診以外に，**HBV** (hepatitis B virus)，HCV，HIV，**HTLV-1** (human T cell leukemia virus type-1)，梅毒，ヒトパルボウイルスB19に対するスクリーニング検査を実施し，合格した血液のみを血漿分画原料として使用する。製造工程においてもsolvent/detergent（S/D）処理，ナノフィルトレーションといった複数のウイルス除去処理を施行し，何重もの感染症対策を施している。一方，遺伝子組換え製剤2剤については，BHK細胞やCHO細胞といったFⅧ遺伝子を組み込んだFⅧ産生細胞を使用し，ヒト血漿を原料としないものの，第一世代の製剤ではFⅧ産生細胞の培養液および製剤化工程での安定化剤としてウシやヒトの血清アルブミンを使用していた。それが，第二世代の製剤では安定化剤がショ糖に切り替わり，最近では培養液にも安定化剤にもヒトおよび動物由来蛋白をまったく添加しない製剤も登場している。精製工程にはさらに，S/D処理によるウイルス不活化処理も組み込まれている。実際にこれまで，初期

HIV (human immunodeficiency virus)　HCV (hepatitis C virus)　HBV (hepatitis B virus)
HTLV-1 (human T cell leukemia virus type-1)

表2　過去の低用量第Ⅷ因子製剤での治療成績

投与量（単位/kg）	症例数（例）	有効率（%）	使用製剤	出血タイプ	文献
7-9	106	90	第Ⅷ因子製剤	関節内出血	4)
8-12	62	100	第Ⅷ因子製剤	関節内出血 その他	5)
7.5-12.5 12.5-20	196 349	89 94	第Ⅷ因子製剤	関節内出血 その他	6)
7 14 28	119 134 86	73 75 64	第Ⅷ因子製剤 その他	関節内出血	7)

（文献3より引用）

に製造された血漿由来製剤を除くと，上記4製剤での製剤伝播感染症の発症報告はない。

4．FⅧ製剤の投与方法（出血時補充療法）

FⅧ製剤の投与方法には，投与タイミングの違いにより出血時補充療法と定期補充療法の二つがあり，また，投与速度の違いにより間欠投与法と持続投与法の二つがある。この中で一般的に普及しているのは出血時の間欠投与法であり，出血時に，出血の状態に応じて目標FⅧ活性を設定し，算出した必要量のFⅧ製剤を一括（ボーラス）投与し，その後は止血状態を評価しながら追加治療の要否を判断する投与法である。FⅧ製剤は簡易的には体重1kg当たり1単位の投与でFⅧ活性2%の上昇が期待できるため，

必要投与量（単位）＝体重（kg）×目標FⅧ活性（%）×0.5

と計算する。ただし，回収率（FⅧ活性の実測ピーク値/期待ピーク値）は循環血漿量の影響を受けるため，多少の個体差や年齢差があることは念頭に置く必要がある。

前述した通り，現行のFⅧ製剤の投与方法は十分な科学的根拠に裏付けされたものではなく，これまでの豊富な臨床経験に基づく面が大きい。理想的には，FⅧ活性を容易に100%に維持できる治療法があれば悩みはないが，実際にはFⅧ製剤の半減期は8～12時間と短くかつ高価な薬剤であるため，出血に応じた適切な投与量と投与期間の設定が求められる。**表2**[3]に示す通り，過去の報告[4~7]をみると主に関節内出血が対象であるが，比較的低用量で高い有効率を示すものが多い。しかしこれらでは，（1）出血後すぐに製剤投与ができている，（2）外傷性の軽症から中等症のみの出血が対象となっている，（3）標的関節の出血は含まれていないといった背景が有効率に好影響を与えている点は無視できず，安全域を見込むともう少し高用量の投与が必要と考えられる。これらの点を踏まえ，これまでに複数の国や団体から，「FⅧ製剤の補充療法に関するガイドライン」が提唱されており，今年，日本血栓止血学会の学術標準化委員会の一つである血友病部会でも，「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」[2]が作成された。その一部を**表3**に示すが，細かい点まで配慮された実用的なガイドラインであり，実際の診療の際には是非参考にされたい。

なお，出血時補充療法をより効果的とするためには，出血後すみやかに製剤を投与することが大

表3　急性出血時の補充療法（引用ガイドラインから一部抜粋）

出血部位	補充療法	備考
関節内出血	出血の前兆または初期の場合，目標とするピーク因子レベルを20-40%の範囲で選択し，1回投与する。重症出血の場合は40-80%の範囲で選択して1回投与する。以後は症状に応じて目標ピーク因子レベルを20-80%の範囲で選択し，12から24時間の間隔で出血症状消失まで追加投与を行う。	急性期は局所の安静保持を心がける。外傷性の関節内出血もこの投与法に準じて行う。
筋肉内出血	関節内出血に準じて投与を行う。	急性期は局所の安静保持を心がける。腸腰筋出血は原則として入院治療とする。
口腔内出血	局所処置にて止血しなければ目標ピーク因子レベルを20-40%とし1回投与する。重症度に応じて12-24時間毎に1-2日間投与する。	トラネキサム酸1回15-25 mg/kgを1日2-3回の経口投与または1回10 mg/kgを1日2-3回の静注を行う。
消化管出血	目標ピーク因子レベルを80-100%とし，症状に応じて12-24時間毎に，止血後も3-7日以上投与する。	消化管壁内血腫に対してもこの投与法に準じて行う。 入院治療とする。
皮下出血	原則不要であるが，大きな血腫や頚部，顔面の血腫に対しては目標ピーク因子レベルを20-40%とし，症状に応じて12-24時間毎に1-3日間投与する。	気道閉塞のおそれがある場合は入院にて行う。
頭蓋内出血	目標トラフ因子レベルを100%とした持続輸注が推奨されるが，困難な場合はピーク因子レベル最低100%を目標としてボーラス投与を12時間毎に行う。最低5-7日間以上継続し，漸減・中止する。	入院治療とする。

（文献2より引用）

切であり，そのためには幼児期早期に家庭注射を導入することが推奨される。血管確保の問題については個人差があるものの，技術的にはおおよそ3歳以降には導入可能である。ただし，家庭注射を導入するに当たっては，予め患者サイドにその目的と意義をよく理解してもらい，製剤の管理や投与記録の提出等をきちんと遵守してもらう必要がある。これらに関しては，日本血栓止血学会の血友病標準化検討部会が作成した，「血友病在宅自己注射の基本ガイドライン（2003年）」[8] が参考になる。ちなみに，平成19年度厚生労働科学エイズ対策研究事業の調査成績[9] では，国内の血友病A患者（軽症型・中等症型を含む）の72%で家庭注射が導入されていた。

また，FⅧ製剤の投与を実際に行う際の留意点として，FⅧ製剤のバイアルには規格があるため，計算された必要投与量と溶解した製剤量に差が生じることがしばしばある。その際は，投与量が多少多くなっても有害事象が生じることはまずないので，残薬分も破棄せず投与する（例えば，計算上は400単位が必要な場合，規格は250単位と500単位しかないので，500単位1バイアルを全量投与する）。実際の診療でもっとも問題となるのは止血効果の確認である。凝血学的評価にはFⅧ活性の測定が必要であるが，一部の施設を除くと外注検査となっており，結果判明に数日かかるのが実状である。簡便に測定できるのはAPTTであるが，FⅧ活性が100%よりかなり低いレベルでも正常値を示すため，高濃度のFⅧ活性の指標としては使用できない。実際には両者を

組み合わせて対応することになるが，簡易のFⅧ活性測定キットの開発が望まれる。出血部位の止血の確認に関しては疼痛等の自覚症状が重視される。とくに関節内出血や筋肉内出血では，他覚的な所見の改善に先行して自覚症状の改善を認めることが多い。ただし，周囲径等の計測可能な指標があれば忘れずに測定しておく。超音波検査等の画像評価が可能であれば経時的に評価する。なお，本稿の趣旨とは異なるが，FⅧ製剤の投与のみに心を奪われ，局所の安静や圧迫，冷却といった基本的な支持療法を軽視しない姿勢が大切である。

5．定期補充療法

血友病は重症度により臨床像が異なることはよく知られており，重症型血友病患者では複数の血友病性関節症を認めることが多いのに対して，中等症型や軽症型の血友病患者で関節症を認めることは少ない。このような背景のもと，40年程前からFⅧ製剤を定期的に補充し臨床的重症度を軽症化する試みがなされてきた。先駆者はスウェーデンのNilssonらのグループ[10]であり，その後，オランダのVan Creveldらのグループ[11]が追試し，現在では世界的にも広く普及した治療法となっている。定期補充療法には一次定期補充療法と二次定期補充療法があり，一次定期補充療法とは，2回目の関節内出血がみられる前，もしくは関節内出血が認められなくとも2歳未満で定期補充療法を開始する方法であり，二次定期補充療法とは，2歳以降もしくは2回以上の関節内出血を認めた後に定期補充療法を開始する方法である。なお，遠足や運動会といった出血の危険性が高い活動の直前に製剤投与することを予備的補充療法と呼び，定期補充療法には含めないのが一般的である。

定期補充療法を開始するに当たっては，いくつか留意すべき点がある。まず，出血時補充療法と比較した場合の定期補充療法の利点についてであり，これまで多くの報告がある。関節症の発症阻止や進行抑制効果を評価基準とするものが多く，最近ではManco-Johnsonらが，生後30カ月未満のFⅧ活性2％以下の血友病A患児を前方視的に追跡し，6歳時の関節MRIで，関節症有所見者が出血時補充療法群では45％であったのに対し，定期補充療法群では7％と有意に関節症の発症を抑制できたことを報告した（**表4**）[12]。中でも衝撃的であったのは，出血時補充療法群では出血の自覚のなかった関節にもMRIで関節症が認められた事実であり，出血時補充療法では潜在性に関節症が発症する可能性が示唆された。その他，生活の質（**QOL**）[13]や長期的な視点での経済効果[14]における定期補充療法の優位性を実証した報告もある。小児期のみに限った検討では，定期補充療法群では製剤投与量が多くなるため医療費が高額になることが報告されているが[15]，長期的にみると関節症の発症阻止および進行防止が小児期以降の製剤必要量および医療費の抑制につながると考えられる。

次に，定期補充療法の開始時期については，関節症の発症を完全に予防するためには，初回の関節内出血がみられる前に定期投与を開始すべきとするエビデンスはないものの，2回目もしくは3回目の関節内出血が起きる前には定期投与を開始すべきとされる。しかし，実際には血管確保や家族の受け入れの問題等があり早期開始は容易ではなく，日本で行われている定期補充療法の多くは二次定期補充療法である。一方で，いったん開始した定期補充療法を何歳まで継続するべきかという問題もあるが，この点に関しても十分なエビデンスはない。なお，低年齢で定期補充療法を開始

QOL（生活の質）

表4　定期補充療法と出血時補充療法での関節症の比較

	定期補充療法（32例）	出血時投与（33例）	P値
MRI所見			
評価可能症例数	27例	29例	0.73
関節障害あり	2例（7%）	13例（45%）	0.002
平均総投与回数／平均総観察日数	653±246回／1,497日	187±100回／1,490日	＜0.001 0.95
平均年間関節出血回数	0.63±1.35回	4.89±3.57回	＜0.001
平均年間総出血回数	3.27±6.24回	17.69±9.25回	＜0.001

（文献12より引用）

するとインヒビターが発生しやすいという意見もあったが，最近では，重篤な出血等により低年齢で大量に製剤投与をせざる得ない状況がインヒビターの発生を助長するのであって，低年齢での定期補充療法の開始自体はインヒビター発生のリスクにならないという意見が主流であり，逆に，低年齢での定期補充療法の開始によりインヒビターの発生は抑制されるとする報告[16]もみられる。

投与量と投与間隔については，FⅧの薬物動態を考えると，FⅧ製剤を連日投与する方法が製剤必要量をもっとも抑制できる[17]とされるが，連日注射をしなければならない患者の負担は大きく，多くは週3回もしくは隔日での投与が選択されている。実際にNilssonらのグループは，25～40単位/kgの週3回の投与で，多くの患者でFⅧ活性の最低値（トラフ値）を中等症型患者に相当する1%以上に維持できることを実証している[10]。ただし，最近では至適の1回投与量や投与間隔には個体差があることも提唱されており[18]，投与量と投与間隔は症例毎に設定するべきかもしれない。

なお，定期補充療法に対する考え方には，ヨーロッパと北米では温度差がある。ヨーロッパでは，週2回以上の定期的な製剤投与を年間45週間以上継続することを定期補充療法と定義しているのに対し，北米では週1回以上の定期的な製剤投与であれば定期補充療法であると考えている。また，ヨーロッパでは一次定期補充療法を積極的に導入しようとする姿勢が一般的であるのに対し，北米では二次定期補充療法を支持する意見も多い。現在，カナダでは週1回の定期投与から開始し，出血回数が多い症例ではその程度に応じて週2回，週3回と投与回数を漸増する研究が継続されている。日本でも，日本小児血友病学会の血友病委員会で，定期補充療法の臨床研究が進行中であるが，こちらは週2～3回の定期投与を継続するヨーロッパ方式である。

6．持続投与法

FⅧ製剤をボーラス投与する際には，半減期が短くFⅧ活性はピーク値からトラフ値へと大きく変動するため，1日1～2回で投与してもトラフ値近傍の時間帯では止血効果が不十分になりやすいことや，FⅧ活性のモニターも測定タイミングにより誤差が生じやすいことが問題であった。この欠点を補う方法として，持続投与法が考案された。持続投与法とは，まず始めにボーラス投与で目標とするFⅧ活性に到達し，その後，FⅧ製剤

表5　重症型血友病A患者の大手術時におけるボーラス投与法と持続投与法の比較

	ボーラス投与法	持続投与法	P値
症例数（例）/手術回数（回）	18/18	22/25	
年齢（歳）	24±14	26±14	NS
体重（kg）	60±17	58±25	NS
治療期間（日）	13±1	13±1	NS
製剤総投与量（単位/kg）	733±126	342±69	＜0.001
重大出血合併数（例）	3	0	NS
術後Hb低下（g/dl）	3.01±2.13	1.56±1.21	＜0.001
輸血必要症例数（例）	7	3	＜0.001

NS：有意差なし　（文献20より引用）

を持続的に投与しFⅧ活性を一定レベルに保つ投与方法である。

具体的には，

輸注速度（単位/kg/時間）＝クリアランス（mL/kg/時間）×目標FⅧ活性（単位/mL）

から持続投与量を算出する。クリアランス値については，予めFⅧ製剤の単回投与を行い，経時的にFⅧ活性を測定することで算出可能である[19]が，実際には緊急で開始せざるを得ない場合も多い。その際は，3.5 mL/kg/時間を代用すると良いが，クリアランス値には個体差が大きいので，治療開始後にFⅧ活性を実測し理論値との誤差を修正する。また，持続投与開始後5～6日間はクリアランス値が低下傾向を示すことが知られており，その間，投与必要量は減少する。まとめると，持続投与法では，（1）血中のFⅧ活性が安定し，そのため，（2）FⅧ活性のモニターが容易となり，しかも，（3）製剤必要量が30%程度削減できる可能性があるといった利点があり，実際にボーラス投与法と持続投与法を比較し，後者の有用性を実証した報告がいくつかある。**表5**は大手術におけるボーラス投与法と持続投与法の比較であり，持続投与法で製剤必要量の削減，出血量の減少，それに伴う輸血の抑制効果が認められた[20]。現実的には，持続投与法を行う際には点滴ルートの管理等手間もかかるため，3日以上の連日投与が必要な場合に考慮すべきであろう。

一方，問題点としては，（1）製剤溶解後のFⅧ活性の安定性，（2）輸注ルートへのFⅧの吸着，（3）製剤が培地となり感染症が増える，（4）点滴刺入部位の血栓性静脈炎の発生等に対する懸念が指摘されていた。それらに対して，（1）製剤は溶解後24時間以上室温で安定であり，生理食塩水で10倍程度に希釈しても実際上問題はないこと[21]，（2）通常の点滴ルートにはFⅧはほとんど吸着されないこと，（3）FⅧ製剤は細菌の培地とはなりにくく，実際に持続投与法により感染症の発症が増えるといった報告がないこと，および，（4）血栓性静脈炎は製剤の浸透圧の影響により生じるが，2～5単位/mLのヘパリンを混和することで，凝血学的には影響を与えずに血栓性静脈炎の発症を抑えられることが明らかとなった。現在，最も問題となっているのは，持続投与法がインヒビター発生の危険因子となり得るかという点である。持続投与時に皮下組織に漏出したFⅧや溶解後長時間経ち構造変化したFⅧが，インヒビターの発生を助長するという推論もあるが，結論は出ていない。

表6　第Ⅷ因子製剤の種類によるインヒビター発生のリスク

	総投与日数（日）	全インヒビターの発生		ハイレスポンダー型インヒビターのみの発生	
		相対リスク（信頼区間）		相対リスク（信頼区間）	
遺伝子組換え	8,493	1.0		1.0	
血漿由来全体	4,425	0.8 (0.5-1.3)	p = 0.34	0.9 (0.5-1.5)	p = 0.72
遺伝子組換え	8,493	1.0		1.0	
血漿由来：vWF 非含有	1,272	0.3 (0.1-1.1)	p = 0.07	0.3 (0.1-1.2)	p = 0.09
血漿由来：vWF 含有	3,153	1.0 (0.6-1.6)	p = 0.91	1.1 (0.7-2.0)	p = 0.61

（文献 23 より引用）

7．インヒビターの発生

血友病治療において，インヒビターはいったん発生すると通常量のＦⅧ製剤での止血管理が困難となるため，非常に重要な問題である。これまでインヒビターの発生に関しては，患者側の要因として人種やインヒビターの家族歴，ＦⅧ遺伝子異常のタイプ，免疫応答機構等の関与が報告されてきたが，治療関連因子の関与についてはまだ不明な点も多い。

ここでは，製剤の種類がインヒビターの発生に与える影響について述べたい。この話題は，遺伝子組換え製剤が実用化されてから常に論争の的であったが，2006 年に Goudemand らのグループから驚くべき報告[22]があった。この報告は一見すると，遺伝子組換えＦⅧ製剤でのインヒビター発生率が血漿由来ＦⅧ製剤よりも高いと錯覚する内容であったが，比較研究の条件が不十分であり，精読すればこのような結論に至らないことは明らかである。最近の報告[23]では，血漿由来製剤と遺伝子組換え製剤の相違によって，また，VWF 含有の有無によって，インヒビターの発生率に有意差はないという結果（表6）であり，これが現時点でのコンセンサスと考えられる。

PEG（ポリエチレングリコール）

おわりに

遺伝子組換え技術に代表される高純度かつ高濃度の凝固因子製剤の開発や家庭注射療法の普及により，血友病治療は目覚しく進歩した。今後は，根治的治療である遺伝子治療の導入や経口可能なＦⅧ製剤の開発によりさらなる進歩が望まれるが，実用化にはまだしばらく時間を要する状況である。目下のところは，半減期の長いＦⅧ製剤の実用化が期待される。Ｃ型肝炎のインターフェロン治療は，インターフェロンのポリエチレングリコール（PEG）化により製剤の半減期が延長し，連日～週３回投与から週１回投与へと注射の負担が軽減し，有効率も改善した。ＦⅧ製剤にもこの技術が導入されれば[24]，週１回の注射での良好な止血管理が可能になるかもしれない。

文　献

1）Cash JD, Gader AM, da Costa J：Proceedings：The release of plasminogen activator and factor Ⅷ to lysine vasopressin, arginine vasopressin, l-desamino-8-d-arginine vasopressin, angiotensin and oxytocin in man. Br J Haematol **272**：363-364, 1974

2）松下　正，天野景裕，瀧　正志ほか：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. 血栓止血誌 (掲載予定)
3) Escobar MA : Treatment on demand-in vivo dose finding studies. Haemophilia **9** : 360-367, 2003
4) Penner JA, Kelly PE : Lower doses of factor Ⅷ for hemophilia. N Engl J Med **297** : 401, 1977
5) Ashenhurst JB, Langehannig PL, Seeler RA : Early treatment of bleeding episodes with 10 U/kg of factor Ⅷ. Blood **50** : 181-182, 1977
6) Weiss AE : Doses of Factor Ⅷ for hemophilic bleeding. N Engl J Med **297** : 1237-1238, 1977
7) Aronstam A, Wassef M, Choudhury DP, et al : Double-blind controlled trial of three dosage regimens in treatment of haemarthroses in haemophilia A. Lancet **1** : 169-171, 1980
8) 日笠 聡, 新井盛夫, 嶋 緑倫ほか : 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
9) 厚生労働科学研究所事業「血友病の治療とその合併症の克服に関する研究」. 分担研究「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
10) Nilsson IM, Blomback M, Ahlberg A : Our experience in Sweden with prophylaxis on haemophilia. Bibl Haemotol **34** : 111-124, 1970
11) Van Creveld S : Prophylaxis of joint hemorrhages in hemophilia. Acta Haematol **41** : 206-214, 1969
12) Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al : Prophylaxis versus epispdic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N Engl J Med **357** : 535-544, 2007
13) Royal S, Schramm W, Berntorp E, et al : Quality-of-life differences between prophylactic and on-demand factor replacement therapy in European haemophilia patients. Haemophilia **8** : 44-50, 2002
14) Fischer K, van der Bom JG, Molho P, et al : Prophylactic versus on-demand treatment strategies for severe haemophilia : a comparison of costs and long-term outcome. Haemophilia **8** : 745-752, 2002
15) Smith PS, Teutsch SM, Shaffer PA, et al : Episodic versus prophylactic infusions for hemophilia A : a cost-effectiveness analysis. J Pediatr **129** : 424-431, 1996
16) Gouw SC, van der Bom JG, Marijke van den Berg H : Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A : the CANAL cohort study. Blood **109** : 4648-4654, 2007
17) Carlsson M, Berntorp E, Bjorkman S, et al : Pharmacokinetic dosing in prophylactic treatment of hemophilia A. Eur J Haematol **51** : 247-252, 1993
18) Astermark J, Petrini P, Tengborn L, et al : Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. Br J Haematol **105** : 1109-1113, 1999
19) Morfini M, Lee M, Messori A : The design and analysis of half-life and recovery studies for factor Ⅷ and factor Ⅸ. Thromb Haemost **66** : 384-386, 1991
20) Batorova A, Martinowitz U : Intermittent injections vs. continuous infusion of factor Ⅷ in haemophilia patient undergoing major surgery. Br J Haematol **110** : 715-720, 2000
21) Dingli D, Gastineau DA, Gilchrist GS, et al : Continuous factor Ⅷ infusion therapy in patients with haemophilia A undergoing surgical procedures with plasma-derived or recombinant factor Ⅷ concentrates. Haemophilia **8** : 629-634, 2002
22) Goudemand J, Rothachild C, Demiguel V, et al : Influence of the type of factor Ⅷ concentrate on the incidence of factor Ⅷ inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A. Blood **107** : 46-51, 2006
23) Gouw SC, van der Bom JG, Auerswald G, et al : Recombinant versus plasma-derived factor Ⅷ products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A : the CANAL cohort study. Blood **109** : 4693-4697, 2007
24) Spira J, Plyushch OP, Andreeva TA, et al : Prolonged bleeding-free period following prophylactic infusion of recombinant factor Ⅷ (Kogenate FS) reconstituted with pegylated liposomes. Blood **108** : 3668-3673, 2006

Haemophilia (2009), **15**, 78–82 DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01823.x

ORIGINAL ARTICLE *Clinical haemophilia*

Current situation of regular replacement therapy (prophylaxis) for haemophilia in Japan

M. TAKI* and A. SHIRAHATA† FOR THE FOURTH SEMINAR ON REGULAR REPLACEMENT THERAPY

**Department of Pediatrics, St. Marianna University School of Medicine Yokohama City Seibu Hospital, Yokohama, Kanagawa; and †Department of Pediatrics, University of Occupational and Environmental Health Japan, Kitakyusyu City, Fukuoka, Japan*

Summary. We conducted a questionnaire survey of haemophilia treaters participating in the Fourth Seminar on Regular Replacement Therapy (sponsored by Baxter Bioscience, 4 March 2006) to clarify the current status (up to January 2006) of replacement therapy for haemophilia. The haemophilia treaters including medical doctor, nurse belonged to 48 institutions located in the 23 prefectures of Japan. Topics included age at the initiation of regular replacement therapy (prophylaxis), and expected future situation of patients who are currently receiving prophylaxis. Data were collected from 1267 patients with haemophilia A and 273 patients with haemophilia B who had been treated at the represented institutions. Of these haemophilia A and B patients, 23% and 16% had received a prophylactic treatment regimen respectively. A breakdown of each disease by severity demonstrated that of the patients with severe haemophilia A and B patients, 27% and 18% of patients received a prophylaxis treatment, compared to 17% and 19% of patients with moderate type, and 1% and 3% of patients with mild type respectively. Of those severe haemophilia A and B patients receiving prophylaxis, the percentage of primary prophylaxis, which means prophylaxis begins under 2 years of age, was still small for 24% and 29% respectively. However, approximately half of the patients received prophylaxis during the age of 2–14 years, which suggests that secondary prophylaxis is widely spread in the age group in Japan. Problems in introduction of prophylaxis include difficulty in peripheral venous access, a lack of understanding of the therapy by the caregiver. In addition, the fear of inhibitor development, as well as the psychological anxiety in paediatric patients, was also mentioned as barriers to initiating and continuing prophylaxis.

Keywords: age, haemophilia, Japanese survey, prophylaxis, severity

Introduction

In patients with severe haemophilia, arthropathy resulting from repeated joint bleeding remains an important, unresolved problem. Recently, regular replacement therapy in which the deficient coagulation factor has been replaced regularly since under 2 years of age or the occurrence of the first joint bleeding (primary prophylaxis) has been spread for patients with severe haemophilia in northern Europe, Canada and the USA. The goal of this therapy is to prevent joint bleeding, and thus to avoid the onset and/or to slow the progression of arthropathy. Decreased frequency of bleeding into the joints and satisfactory joint evaluation scores, as well as a possible decrease in the development of inhibitors, have been reported in patients receiving this therapy [1–5]. In addition, primary prophylaxis has been recommended by haemophilia societies world-wide, including the World Health Organization, World Federation of Hemophilia, and National Hemophilia Foundation [6,7]. Recent publication of Joint Outcome Study showed the

Correspondence: Masashi Taki, Department of Pediatrics, St. Marianna University School of Medicine Yokohama City Seibu Hospital, 1197-1 Yasashicho, Asahi-ku, Yokohama, Kanagawa 241-0811, Japan.
Tel.: +81 45 366 1111; fax: +81 45 366 1190;
e-mail: m2taki@marianna-u.ac.jp

Accepted after revision 6 July 2008

© 2008 The Authors
Journal compilation © 2008 Blackwell Publishing Ltd

usefulness of primary prophylaxis based on strong evidence [8].

However, difficulty in venous access in infants, the hesitancy for venipuncture in infants in a non-bleeding condition, the potential increase in the total dose, and a lack of established guidelines for this therapy (such as appropriate time to initiate, optimal dosing and infusion protocols), and the lack of a standardized method to evaluate the prevention of arthropathy are main reasons which primary prophylaxis for patients with severe haemophilia has not spread in Japan.

Geraghty *et al.* conducted a questionnaire survey in 2003 to determine the status of replacement therapy at 147 institutions from 20 countries. They reported that 19% of patients had started prophylactic therapy either before the age of 2 years or before the occurrence of a second joint haemorrhage. Their survey also indicated that the spread of this therapy varied greatly among different countries [9].

In a survey conducted in 2001 by the Japan Society on Thrombosis and Hemostasis [10], only one of the 11 major institutions reported that they had introduced primary prophylaxis in practice. However, since then, the number of institutions adopting primary prophylaxis has been increasing gradually in Japan [11–13].

In this study, we conducted a questionnaire survey to clarify the present status of prophylactic therapy for patients with haemophilia and to identify the issues associated with this therapy in Japan.

Materials and methods

The January 2006 survey questionnaires were distributed to doctors who participated in the Fourth Seminar on Regular Replacement Therapy (4 March 2006). They belong to 48 Japanese institutions engaged in the care of haemophilic patients. The three-page questionnaires requested answers to questions about haemophilia-treatment topics, including the status of prophylactic therapy, the age of patients at the initiation of therapy, problems regarding the early initiation or continuation of prophylactic therapy, and the future prospects for patients currently receiving prophylaxis.

Responses were collected until the end of February 2006 and were analysed divided into haemophilia type A and B, disease severity and age group of patients described below. For this survey, disease severity was classified into severe (<1%), moderate (1–5%) and mild (>5%) based on baseline factor VIII/IX levels. Furthermore, the patients were categorized into five age groups, that is under 2, 2–5, 6–14, 15–19 years and more than 20 years of age.

Results

Number of institutions and patients collected in this survey

The answers were obtained from a total of 48 institutions including 42 paediatrics, nine internal medicines and two other departments.

The names of the participating institutions, departments and names of the doctors who answered to the questionnaire are shown in Table 1.

Data from 1540 patients were collected, including 1267 with haemophilia A in whom 936 (74%) were severe, 175 (14%) were moderate and 156 (12%) were mild. On the other hand, 273 patients were with haemophilia B in whom 195 (71%) were severe,48 (18%) were moderate and 30 (11%) were mild.

Status of replacement therapy categorized by disease type, severity and patients' age

The percentage of patients with haemophilia A treated by prophylaxis was 23% (27% of severe patients; 17% of moderate patients; 1% of mild patients), and 17% of haemophilia B patients were under prophylaxis (18% severe; 19% moderate; 3% mild), as shown in Table 2.

The percentage of patients with haemophilia A and B treated by prophylaxis was 17% and 25% under 2 years of age, 41% and 43% between the age of 2 and 5 years, 44% and 42% between the age of 6 and 14 years, 31% and 4% between the age of 15 and 19 years, and 12% and 9% more than 20 years respectively.

Initiation and continuation of prophylaxis

Ages at the initiation of prophylaxis in patients with severe haemophilia A were under 2 years in 24%, 2–5 years in 31%, 6–14 years in 26% and more than 15 years in 19% respectively. On the other hand, these ages in patients with severe haemophilia B were 29%, 24%, 24% and 23% respectively. Approximately, half of the patients had started prophylaxis before their entry into primary school (Fig. 1).

Some issues associated with early initiation of prophylaxis were pointed out the problems associated with peripheral venous punctures and/or management of implantable central venous lines, poor understanding of the therapy by the caregivers, and the time

© 2008 The Authors
Journal compilation © 2008 Blackwell Publishing Ltd

Table 1. Participating investigators and institutions.

Name	Department	Hospital
Toshiaki Oka	Department of Pediatrics	Sapporo Tokushukai Medical Center
Nobuhiro Suzuki	Department of Pediatrics	Sapporo Medical University
Susumu Iizuka	Department of Pediatrics	National Hospital Organization Hokkaido Cancer Center
Junichi Kitazawa	Department of Pediatrics	Kuroishi General Hospital
Zeko Suzuki	Department of Pediatrics	Morioka Children's Hospital
Norio Ninomiya	Department of Pediatrics	Jusendo General Hospital
Toshihiro Ito	Department of Internal Medicine	Sendai Medical Center
Toshiharu Matsui	Department of Pediatrics	Nagaoka Chuo General Hospital
Takashi Kanazawa	Department of Pediatrics	Gunma University
Hideki Uchiumi	Third Department of Internal Medicine	Gunma University
Akira Shimada	Division of Hematology and Oncology	Gunma Children's Medical Center
Kazuko Kudo	Department of Pediatrics	Ibaraki Children's Hospital
Masahiro Kikuchi	Department of Pediatrics	Hitachi General Hospital
Atsuko Ono	Department of Pediatrics	Ogawa Red Cross Hospital
Akira Kikuchi	Division of Hematology and Oncology	Saitama Children's Medical Center
Shiro Tsuchiya	Department of Pediatrics	Soka Municipal hospital
Shozo Kotani	Department of Internal Medicine	Soka Municipal hospital
Setsuo Ota	Department of Pediatrics	Teikyo University Chiba Medical Center
Kentaro Oki	Department of Pediatrics	Chiba University Hospital
Katsuyoshi Koh	Department of Pediatrics	The University Tokyo Hospital
Koji Fujisawa	Department of Pediatrics	The Jikei University School of Medicine
Yasutaka Hoshi	Department of Transfusion Service	The Jikei University School of Medicine
Hideji Hanabusa	Department of Hematology	Ogikubo Hospital
Kagehiro Amano	Department of Laboratory medicine	Tokyo Medical University Hospital
Michiko Kajiwara	Department of Pediatrics	Tokyo Medical and Dental University Hospital Faculty of Medicine
Yoko Kato	Department of Pediatrics	The Jikei University, Daisan Hospital
Naoko Ishitoya	Department of Pediatrics	Ishitoya Pediatrics Clinic
Takashi Kaneko	Division of Hematology and Oncology	Kiyose Children's Hospital
Masashi Taki, Chiai Ohi	Department of Pediatrics	St. Marianna University School of Medicine
Eizaburo Ishii	Division of Hematology and Oncology	Nagano Children's Hospital
Michiaki Koike	Department of Hematology	Juntendo University, Shizuoka Hospital
Makoto Yazaki	Department of Pediatrics	Nagoya City Higashi Municipal Hospital
Koji Kato	Department of Pediatric Hematology/Oncology	Japanese Red Cross Nagoya First Hospital
Yutaka Saikawa	Department of Pediatrics	Kanazawa University Hospital
Shuhei Hayashi	Department of Pediatrics	Hayashi Children's Clinic
Koji Matsuzaki	Department of Pediatrics	Suita Municipal Hospital
Park Young-Dong	Pediatric Hematology & Oncology	Osaka City General Hospital
Ritsuko Miyashita	Department of Pediatrics	Izumiotsu Municipal Hospital
Seiji Kinoshita	Department of Pediatrics	Higashiosaka City General Hospital
Yusuke Miyata	Hematology-Immunology Center	Ishinkai Yao General Hospital
Motoo Ueda	Department of Internal Medicine	Ueda Clinic
Kazushige Ikeda	Department of Pediatrics	Saiseikai Hyogo Hospital
Satoshi Hikasa	Department of Internal Medicine Division of Hematology	Hyogo College of Medicine
Yoshitoshi Otsuka	Department of Pediatrics	Hyogo College of Medicine
Ikuya Usami	Department of Pediatrics	Kobe City General Hospital
Yoshiyuki Kosaka	Division of Hematology and Oncology	Hyogo Prefectural Kobe Children's Hospital
Midori Shima	Department of Pediatrics	Nara Medical University
Teruhisa Fujii	Transfusion Medicine	Hiroshima University Hospital
Asayuki Iwai	Department of Pediatrics	Kagawa Children's Hospital
Hisamichi Tauchi	Department of Pediatrics	Ehime University
Takaaki Hato	Transfusion Medicine	Ehime University
Naoko Nakano	Department of Pediatrics	Ehime Prefectural Imabari Hospital
Akira Shirahata Michio Sakai	Department of Pediatrics	University of Occupational and Environmental Health

© 2008 The Authors
Journal compilation © 2008 Blackwell Publishing Ltd

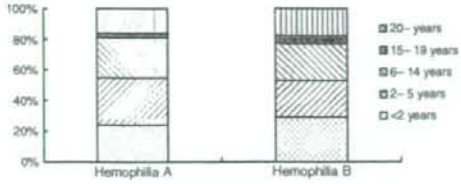

Fig. 1. Age at the initiation of prophylaxis in patients with severe haemophilia A and B.

constraints associated with hospital visits for prophylaxis in patients who were not under home treatment. Issues addressed regarding the continuation of prophylaxis were unknown factors with respect to inhibitor risk, psychological anxiety in the paediatric patients, as well as the issues related to the initiation of the treatment.

Answers to the question regarding the future status of replacement therapy in patients currently receiving prophylaxis were unknown in 16 (43%), continuation of prophylaxis in 13 (35%) and switch to on demand treatment in eight (22%) of responded 37 participants who represent each institutions respectively.

Discussion

This survey covered 1540 of about 5000 haemophilic patients who are living in Japan. As mentioned above prophylaxis has been carried out in 23% and 16% in patients with haemophilia A and haemophilia B surveyed in this study respectively. These data may be more positive for prophylactic therapy because participants in this seminar are interested in this therapy. The prevalence obtained in this study was very close to the corresponding percentages of 21% and 20% reported by the National Survey on Blood Coagulation Abnormality conducted in 2003 [14], suggesting that the status of this practice has not changed drastically in the recent 3 years. The percentage of starting prophylaxis under 2 years of age, which means primary prophylaxis, was 22% in Japan, which was markedly lower compared to Sweden (73%), but similar to UK (28%) and Canada (27%) [9]. The results of this survey also revealed that about half of the patients received prophylaxis during the age of 2–14 years, which means secondary prophylaxis is widely spread in the age group in Japan.

Prophylaxis may become more common if venous access issues are resolved, guidelines regarding time of initiation or continuation of the therapy are more widely available, and caregivers are educated on the therapy. Concerning on the future prospects for patients currently receiving prophylaxis, approximately half of the participants answered unknown, because it may primarily depends on the patient's request. A meta-analysis of data from prospective studies to define clearly the indications, optimal time of initiation, and recommended protocol for prophylaxis, as well as addressing the issues relating to inhibitor development, may help treaters in making informed decisions, based on the quality of life of patients and the pharmacoeconomic implications of such a practice. The 'Prospective study of regular replacement therapy with a coagulation factor preparation in infants with severe hemo-

Table 2. Prophylaxis classified by the severity and age distribution of haemophilia A and haemophilia B.

	Severe			Moderate			Mild			Total		
	No. patients	No. patients on prophylaxis	%	No. patients	No. patients on prophylaxis	%	No. patients	No. patients on prophylaxis	%	No. patients	No. patients on prophylaxis	%
Haemophilia A (years)												
<2	18	4	22	5	0	0	1	0	0	24	4	17
2–5	106	47	44	16	6	38	8	0	0	130	53	41
6–14	160	82	51	23	11	48	28	0	0	211	93	44
15–19	91	38	42	32	7	22	21	0	0	144	45	31
20	561	85	15	99	5	5	98	1	1	758	91	12
Total	936	256	27	175	29	17	156	1	1	1267	286	23
Haemophilia B (years)												
<2	7	2	29	0	0	0	1	0	0	8	2	25
2–5	14	6	43	4	2	50	1	0	0	19	8	43
6–14	32	14	44	8	4	50	5	1	20	45	19	42
15–19	18	1	6	3	0	0	6	0	0	27	1	4
20	124	12	10	33	3	9	17	0	0	174	15	9
Total	195	35	18	48	9	19	30	1	3	273	45	17

© 2008 The Authors
Journal compilation © 2008 Blackwell Publishing Ltd

philia', which began in 2004 by the Japanese Society of Pediatric Hematology, along with the on-going postauthorization study of the newly approved plasma/albumin-free recombinant factor VIII (Advate; Baxter Bioscience, Westlake Village, CA, USA), is expected to provide important data to evaluate the use and future of prophylaxis in Japan.

Acknowledgements

We would like to express our sincere thanks to the doctors that participated in this survey.

Disclosures

M. Taki and A. Shirahata had acted as paid speakers, and received fees for organising education and reimbursements for attending a symposium.

References

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

2 Van den Berg HM, Fischer K, Mauser-Bunschoten EP *et al.* Long-term outcome of individualized prophylactic treatment of children with severe haemophilia. *Br J Haematol* 2001; **112**: 561–5.

3 Royal S, Schramm W, Berntorp E *et al.* Quality-of-Life differences between prophylactic and on-demand factor replacement therapy in European haemophilia patients. *Haemophilia* 2002; **8**: 44–50.

4 Morado M, Villar A, Jimenez Yuste V, Quintana M, Hernandez Navarro F. Prophylactic treatment effects on inhibitor risk: experience in one center. *Haemophilia* 2005; **11**: 79–83.

5 Santagostino E, Mancuso ME, Rocino A *et al.* Environmental risk factors for inhibitor development in children with haemophilia A: a case-control study. *Br J Haematol* 2005; **130**: 422–7.

6 Berntorp E, Boulyjenkov V, Brettler D *et al.* Modern treatment of haemophilia. *Bull World Health Organ* 1995; **73**: 691–701.

7 MASAC. *Medical and Scientific Advisory Council (MASAC) Recommendations Concerning Prophylaxis.* MASAC Medical Bulletin No. 179. NY: NHF, 1994.

8 Manco-Johnson M, Abshire TC, Shapiro AD *et al.* Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007; **357**: 535–44.

9 Geraghty S, Dunkley T, Harrington C, Lindvall K, Maahs J, Sek J. Practice patterns in haemophilia A therapy – global progress towards optimal care. *Haemophilia* 2006; **12**: 75–81.

10 Taki M. Mini symposium at the hemophilia standardization subcommittee: present situation of the prophylaxis for hemophilia. *Jpn J Thromb Haemost* 2002; **13**: 109–13.

11 Yazaki M, Mizutani K, Ito Y. Experiences of prophylaxis replacement therapy for hemophilia. *Jpn Pediatr Hematol* 2006; **20**: 22–5.

12 Taki M, Ohi C, Yamashita A. Six years's experience of regular continuous prophylactic infusion of clotting factor concentrates in infants and young children with severe hemophilia A and B in Japan. *J Thromb Haemost* 2005; 3(Suppl.1): P0235.

13 Okimoto Y, Sunami S, Komori I *et al.* Experience of prohilaxis from infant age of hemopilia. *Jpn J Clin Hematol* 2004; **45**: 948.

14 Japanese Foundation for AIDS Prevention. *National Survey on Blood Coagulation Abnormality*, 2003 Report. Tokyo: Japanese Foundation for AIDS Prevention, 2002.

© 2008 The Authors
Journal compilation © 2008 Blackwell Publishing Ltd

日小血会誌 22: 173-178, 2008

血友病委員会

血友病に対する一次定期補充療法の動向

瀧　正志

聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院小児科

A Trend of Primary Regular Replacement Therapy for Hemophilia

Masashi TAKI

Department of Pediatrics, St. Marianna University School of Medicine Yokohama City Seibu Hospital

Abstract A common strategy for replacement therapy in patients with hemophilia is replacement of the deficient coagulation factor (factor VIII or IX) in the event of bleeding, for a certain period until the bleeding stops, which is referred to as on-demand therapy or episodic therapy. The Scandinavian countries have recently begun to employ regular replacement therapy (referred to as prophylaxis in the US and Europe), with regular replacement of the coagulation factor over the long term, even in the absence of hemorrhage, in order to prevent bleeding as well as prevent the development and progression of arthropathy, and the usefulness of this strategy in the prevention of arthropathy has been reported. However, as the outcomes of regular replacement therapy are mainly derived from retrospective observational studies, lack of sufficiently strong evidence for the effectiveness and safety of the therapy has been pointed out. Therefore, the Hemophilia Committee of the Japanese Society of Pediatric Hematology has launched a prospective clinical study. With accumulation of further evidence in regard to the effectiveness of regular replacement therapy from progress reports of the ongoing prospective randomized controlled trials in the US and Europe, replacement therapy for hemophilia is now expected to enter a new era.

要　旨　血友病患者の補充療法は，出血が顕在化した際に止血を目的として欠乏する凝固因子（第 VIII 因子あるいは第 IX 因子）を一定期間補充する方法が一般的に行われており，on demand therapy あるいは episodic therapy と呼ばれる．北欧では，非出血時に出血予防および関節症の発症進展抑止を目的として凝固因子を長期間にわたり定期的に補充する定期補充療法（欧米では prophylaxis と呼ぶ）が行われ，その関節症発症阻止効果などの有用性が報告されている．しかし，定期補充療法に関する成績はおもに後方視的な観察的研究であることより，その有効性および安全性に関するエビデンスに欠けると指摘されていた．そこで，日本小児血液学会血友病委員会では前方視的な臨床研究を開始した．最近欧米で行われている前方視的無作為割り付け比較試験の中間報告により，定期補充療法の有効性にエビデンスが付加され，血友病に対する補充療法はいよいよ新たな時代に突入することが予想される．

Key words: regular replacement therapy, primary regular replacement therapy; primary prophylaxis, prospective randomized control study

I. 血友病の止血管理に対する新たな考え方

血友病の止血管理の原則は，顕在性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（凝固第 VIII あるいは第 IX 因子活性が 1%未満）患者の多くは，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（図 1）．血友病の止血管理に対する新たな治療法，すなわち重症患者に対して顕在性出血，とくに関節出血を阻止すべく，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

別刷請求先：〒214-0811 横浜市旭区矢指町 1197-1
聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院小児科　瀧　正志
Reprint requests to Masashi Taki, Department of Pediatrics, St. Marianna University School of Medicine Yokohama City Seibu Hospital, 1197-1, Yasashi-cho, Asahi-ku, Yokohama, 214-0811 Japan

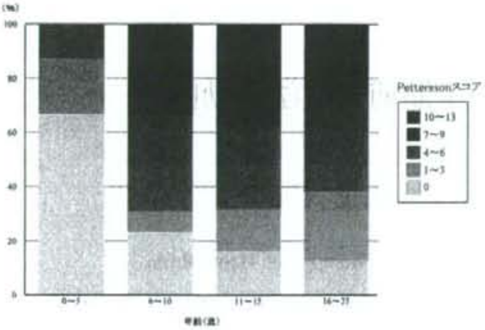

図1　出血時補充療法を行った自験例における年齢別の重症型血友病A患者の足関節のレントゲンスコア（Pettersson スコア[1]）
左右足関節のうち，より障害の進行している側のスコアを採用．

る止血管理法が，北欧では重症型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．軽症・中等症の血友病は，重症とは数%程度の凝固因子活性の相違しかないが，出血頻度，関節障害発生頻度は明らかに少ない．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が prophylaxis である[2]．わが国では定期補充療法（regular replacement therapy）と呼称する[3] ことが日本小児血液学会血友病委員会および日本血栓止血学会血友病標準化検討部会で決定された．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はなじまないことも理由の1つである．

II.　定期補充療法の定義と分類

定期補充療法とは，出血を未然に防止するため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である．関節損傷発症前に開始する一次定期補充療法（primary regular replacement therapy）と関節損傷発症以降に開始する二次定期補充療法（secondary regular replacement therapy）に分類[4] される（表1）．一次定期補充療法は，年齢と初回関節出血の観点からさらに2つに分類されている[4]．年齢による定義では，2歳未満および顕在化した関節出血の発症前に開始し，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，年齢にかかわりなく関節損傷の発症前に開始し，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．関節損傷の発症時期の特定が困難なため，暫定的に過去の関節出血回数は0，あるいは1回の時点で開始する方法と決められている．二次定期補充療法（secondary regular replacement therapy）は，関節損傷発症後に開始し，成人になるまで長期間行う定期補充療法と定義された[4]．手術後のリハビリテーション時や慢性滑膜炎の治療などに行われる短期間の定期的な補充療法は短期補充療法（short-term replacement therapy）に分類し，定期補充療法には含めない．運動会や遠足などのイベントの当日に行う予備的補充療法は，この短期補充療法の範疇に含まれる．

III.　定期補充療法の実際

もっとも有名なスウェーデンの方法[5] 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当たり25〜40単位/回を週に3回あるいは隔日，血友病Bには25〜40単位/回を週に2回あるいは2日ごとの投与を行う．オランダの方法[6] はトラフ値を考慮せず，用量は出血パターンに基づき調整される．一般的には血友病

表1　定期補充療法の定義（modified from Berntorp E, et al, 2003[4]）

	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）初回の関節出血による定義：年齢にかかわりなく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，過去に1回以下の関節出血（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

註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．
註2）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われる短期間の定期的な補充療法は定期補充療法には入れず，短期補充療法の範疇に入れる．
註3）運動会や遠足などのイベントの当日に行う予備的補充療法は，短期補充療法の範疇に含む．

Aには体重1kg当たり15〜25単位/回を週に2あるいは3回，血友病Bには30〜50単位/回を週に1あるいは2回の投与を行う．カナダの方法[2]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，体重1kg当たり50単位/回を週に1回の定期補充療法を行う．上記基準を満たすようになると，体重1kg当たり30単位/回を週に2回のstep 2へ，そしてさらにstep 2の基準を満たすようになると，最終ステップである体重1kg当たり25単位/回を週に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[3]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の週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に対し週に2回のプルトコールも選択可能である．

IV. 代表的な定期補充療法の後方視的研究報告

定期補充療法の後方視的研究報告は数多くあるが，スウェーデンのNilssonらのグループによるもの[5]がもっとも有名である．1973〜78年生まれのグループI（定期補充療法開始年齢が1.5〜4.5歳，平均2.6歳），1979〜84年生まれのグループII（定期補充開始年齢が1〜2歳，平均1.3歳），1985〜88年生まれのグループIII（定期補充開始年齢が1〜1.5歳，平均1.2歳）の3群の比較成績である．おのおのの群の年間関節出血回数，整形外科的関節スコア，関節エックス写真スコアおよび年間欠席/欠勤日数が比較された．これによると，いずれのグループにおいても関節出血回数は著しく減少したことが明らかとなった．さらに，グループIとグループII，IIIには若干の相違がみられた．グループIの年間関節出血回数は平均2.2回であったが，整形外科的関節スコア，関節エックス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の年間関節出血回数はともに年間1回未満で，整形外科的関節スコア，関節エックス線写真スコアはともに0点が維持された．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），グループII，IIIではともに0日であった．すなわち，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，

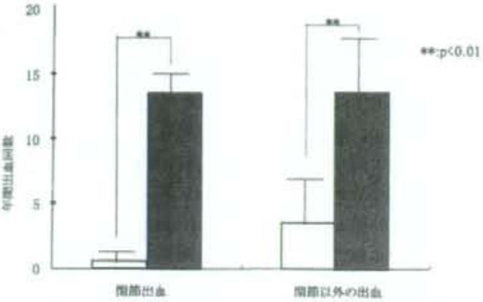

図2　自験例における一次定期補充療法と出血時補充療法の出血回数の比較（白色スクエアは一次定期補充療法群，灰色スクエアは出血時補充療法群）[15]

治療開始時期が早期のグループ（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．

Fischerら[6]の報告は，関節症の進展のみならず医療経済的な面から，前述のスウェーデン方式定期補充療法（スウェーデン群），オランダ方式定期補充療法（オランダ群）と出血時止血治療（フランス群）で比較したものである．関節障害のないPetterssonスコア[7]0点の割合は，スウェーデン群46%，オランダ群14%，フランス群2%の順であった．年間凝固因子製剤使用量は，それぞれ4,301単位/kg/年，1,550単位/kg/年，1,260単位/kg/年と，オランダ群とフランス群では差異はなく，スウェーデン群は両群の約3倍を要した．コストパーフォマンスが同等であるオランダ群とフランス群の比較では，オランダ群が明らかに優れたものと考えられる．

1990年代には欧米各国[8-12]から定期補充療法の有効性を示す報告が次々になされた．定期補充療法に関するこれらの報告は観察的研究であるにもかかわらず，1994年全米血友病財団は，一次定期補充療法を重症血友病の小児に対するもっとも適した治療法であると推奨した[13]．世界保健機構および世界血友病連合も本治療法を承認した[14]．私たちの施設においても，1999年から重症型血友病に対して積極的に一次定期補充療法を導入している．症例数，観察期間が限られているが，自験例においてもその有用性[15]が確認された（図2）．しかし，定期補充療法に関する報告はおもに後方視的な観察的研究であることより，EBMの観点からその有効性および安全性に関して，エビデンスとしては不十分とみなされた[16]．

V. 前方視的無作為割り付け比較試験

最近，2つの一次定期補充療法に関する前方視的無作為割り付け比較試験の中間成績[17,18]が発表され，過去の

コホート試験の結果が支持された．

1つは米国の血友病センター15施設が参加したJoint Outcome Study（JOS）の研究結果[17]の概要を紹介する．この研究は，無作為割り付けオープン試験で行われた．対象は足，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カ月齢の重症型血友病A患者で，一次定期補充療法群（prophylaxis群；P群）と，強化された出血時補充療法群（enhanced episodic therapy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およびエックス線による画像解析および関節機能，（2）関節出血および他の出血の回数，輸注回数，第VIII因子製剤の使用量，（3）副作用，コンプライアンスなど，を評価項目とした．P群は体重1kg当たり25単位/回の遺伝子組換え第VIII因子製剤を隔日投与し，E群は出血直後に体重1kg当たり40単位を投与後，24，72時間後にそれぞれ体重1kg当たり20単位を投与する．症状が消失しない場合は，最大4週間まで体重1kg当たり20単位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%であった（$p=0.002$）．これは，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%低減することを示唆するものである．エックス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，年齢別の関節出血およびその他の出血回数の比較において，P群では観察期間中のどの年齢においても関節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，関節出血が顕在化していなくとも微小出血，あるいはsubclinical bleedsが関節障害に関与する可能性を示唆する成績と考えられる．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．微小出血あるいはsubclinical bleedsと関節障害との関連については，さらに検討を要する．

もう1つはカナダで行われた研究報告[18]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

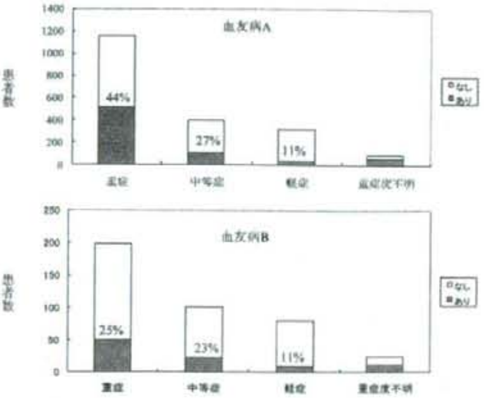

図3　わが国における定期補充療法の重症度別実施率[19]

対象とし，前述したIII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．しかし，対象患者のなかに第VIII因子活性が1〜2%の中等症も一部含まれていることを差し引いて評価する必要がある．

VI.　わが国の定期補充療法の現状

わが国の定期補充療法の実施率は，2006年度の調査[19]では血友病A，Bそれぞれ34%，22%であった．重症度別では，両病型とも重症＞中等症＞軽症の順で，血友病Aではそれぞれ44%，27%，11%であり，血友病Bでは25%，23%，11%であった（図3）．年齢区分別では，血友病A，Bそれぞれ，2歳未満は27%，0%，2歳以上6歳未満は49%，25%，6歳以上13歳未満は60%，43%，13歳以上20歳未満は50%，26%，20歳以上は30%，19%であった（図4）．2歳未満および20歳以上の実施率は低いが，2歳から20歳までの年齢層における本治療法は血友病A，Bそれぞれ約1/2，約1/3程度に実施されていることが明らかとなった．すなわち，小児の血友病に対する定期補充療法の実施率は高率であるが，2歳以降に開始する二次定期補充療法が主であり，一次定期補充療法の割合はまだ少ないことが示唆された．

VII.　わが国の「乳幼児重症型血友病に対する凝固因子製剤の定期補充療法に関する前方視的研究」の進捗状況

わが国における定期補充療法の研究は，日本小児血液