

図1 インヒビター保有血友病患者に対する治療製剤選択のアルゴリズム

\*インヒビター力価が >10BU/ml の場合は血漿交換の併用も考慮する。

(「日本血栓止血学会血友病部会ガイドライン」<sup>15)</sup>より)

する。しかしながら、HRの場合、既往免疫反応の出現を十分考慮して止血療法を計画することが必要である。インヒビター力価が5~10BU/mlでも、重篤な出血や大手術時には高用量の第VII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。

一部の血友病Aインヒビター症例において、 $\alpha_2$ PII/PLI製剤の止血効果が第VII因子製剤よりも上回ることが知られている。これは本インヒビターが第VII因子軽鎖を認識し $\alpha_2$ PII/PLI結合を抑制する抗体で、FVIIへの反応性が $\alpha_2$ PII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<sup>15)</sup>。

(4) バイパス止血療法

インヒビター力価が5BU/ml以上の場合の第1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。現在、使用できるバイパス製剤は、活性型プロトロンジン複合体製剤(activated prothrombin complex concentrates: aPCC, ファイバ®)および



天性血友病患者に対する止血治療ガイドライン<sup>10)</sup>が作成された。

本ガイドラインでは関節内出血、筋肉内出血、口腔内出血、消化管出血など血友病で見られる各種出血症状別に投与量、投与期間などが明記されている。また、外科的処置、手術、内視鏡や生検などの侵襲的処置についても具体的な投与方法が記載されている。

中等症や軽症の血友病A患者の軽〜中等度の出血症状では、DDAVP(酢酸デスマプレシン)が第一選択とされている。しかし、反復投与すると効果は減弱するために、止血レベルを高レベルに、かつ長期間維持する必要のある出血症状に対しては、第Ⅷ因子製剤の投与をためらうべきではない。

(3) 定期補充療法と関節症予防  
効果  
血友病補充療法製剤の品質の向上、家庭療法の普及により、血友病の止血療法は特に小児例を中心に、オンデマンド止血療法から出血予防のための定期補充療法に変わりつつある。

定期補充療法の予防効果に関する根拠は、第Ⅷ因子活性IU/dL

以上の中等症では1IU/dL未満の重症に比し出血頻度が少ないこと、頭蓋内出血など生命の危険を伴う重篤な出血が稀であるというこれまでの経験に基づいている。実際、25〜40IU/kg 3〜5回/週の投与で出血回数は劇的に減少する。さらに、若年の血友病A患者を対象に実施された長期フォローアップ調査によると、定期補充療法を実施した症例のほとんど全例において、整形外科的・放射線学的関節スコアの悪化が見られなかったことが明らかにされた<sup>12)</sup>。

最近、さらに定期補充療法が関節障害の発症や進行を予防する点について、前向き無作為コントロール研究が実施された。これは6〜30カ月の年齢で、第Ⅷ因子活性2IU/dL未満の血友病A患者65例を無作為に割付けして1996年より実施されたものであるが、本研究により定期補充療法はオンデマンド治療群より関節障害は明らかに軽度であることが初めて実証された<sup>13)</sup>。

定期補充療法をいつまで実施するか、成人患者や出血頻度の高い中等症・軽症患者への適応などが

今後の検討課題である。

### インヒビター保有 血友病の治療

#### (1) インヒビターとは

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Ⅷ因子や第Ⅸ因子に対して発生する抗第Ⅷ因子あるいは抗第Ⅸ因子の抗凝抗体である。一般に、インヒビター保有症例の止血管理は、非保有例よりも困難である。インヒビターはその反応性により、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の50%以上上昇した場合」と定義されている。国際血栓止血学会学術標準化委員会の第Ⅷ因子・第Ⅸ因子小委員会は、5BU/ml以上のインヒビターが検出された症例をハイレスポonder (high response)と、HR、補充療法の反復にもか

かわらず5BU/ml未満の症例をローレスポonder (low response)と定義することを勧告している<sup>14)</sup>。

#### (2) 急性出血に対する止血治療

インヒビター保有症例の止血治療は一般に困難である。通常、出血症状の重症度、インヒビター力価、反応性、過去の止血効果などから判断する。しかしながら、これまでガイドラインもなく、それぞれの施設の経験に基づいて診療されていることも多い。

最近、インヒビター非保有例と同様にインヒビター保有例の止血治療に関するガイドライン(図1)が発表された<sup>11)</sup>。

#### (3) 補充療法の選択基準と投与量

免疫反応がないLRの第一選択は補充療法の続行である。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。5BU/ml未満でも過去に5BU/ml以上に上昇したことのあるHRの第一選択は、後述するバイパス止血療法になるが、重度の出血症状や大手術の際は、補充療法を選択



hamster kidney)細胞で産生された第Ⅲ因子をイオン交換クロマトグラフィー、size exclusion、免疫純化などの様々な製法工程にて産生したものである。

1988年に、すでに投与歴のある血友病A患者(Previously treated patients: PTPs)56例を対象として初めて国際的な臨床試験が実施され、本製剤の安全性および有効性が報告された<sup>3)</sup>。

一方、BHK産生システムのほかに、第Ⅲ因子とvon Willebrand因子(vWF)の両cDNAをCHO (Chinese hamster ovary)細胞に組み込んで産生させる製法もほぼ同時に開発された。

本製剤の安全性および有効性は、今までに治療歴のない患者(Previously untreated patients: PUPs)79例およびPTPs69例を対象とした多施設臨床試験により確認された<sup>4)5)</sup>。第Ⅰ世代の遺伝子組み換え型製剤はいずれも製法過程で動物由来蛋白を使用し、また、第Ⅲ因子の安定化のために最終製品にヒト血清アルブミン(Human serum albumin: HSA)を添加することが必要であった。

その後、HSAの代わりに安定剤としてシユクロリスを使用した第Ⅱ世代の $\gamma$ Ⅲが開発された。本製剤は第Ⅰ世代製剤と同様に安全性は高く、止血効果も同等であった<sup>6)</sup>。

最近、アルブミンなどの動物由来蛋白を製法工程の中で一切使用しない第Ⅲ世代の $\gamma$ Ⅲ(plasma/albumin-free preparation: FⅢ-PFA)が開発された。100例のPTPsを対象にした $\gamma$ ⅢとFⅢ-PFAと、従来の $\gamma$ Ⅲ製剤との二重盲検クロスオーバー比較試験で本製剤の有効性及び安全性が明らかにされており、 $\gamma$ Ⅲ製剤の安全性はますます向上しつつある<sup>7)</sup>。

以上の $\gamma$ Ⅲ製剤はフル全長の第Ⅲ因子を有する製剤であるが、Bドメイン除去製剤(BDD-FⅢ)も開発されている。 $\gamma$ Ⅲとの比較検討試験により、薬物動態的にもフル全長の $\gamma$ Ⅲと同等であることが報告されている。さらに、アルブミンも添加されていないが、BDD-FⅢは未だ我が国では市販されていない。

アルブミン無添加製剤の $\gamma$ Ⅲの導入により、安全性とともに製剤の純度も大きく向上した。これは、蛋白1%当たりの第Ⅲ因子の比活性で比較すると、最新型の $\gamma$ Ⅲの純度は血漿の約40万倍、クリオ製剤の約20万倍、濃縮製剤の約1万倍に達していることから明らかである。

⑥遺伝子組み換え型第Ⅲ因子製剤  
遺伝子組み換え型の第Ⅲ因子製剤(FEⅢ)もすでに開発され、海外や他のアジア諸国で使用されている。

本製剤は、第Ⅲ因子cDNAをCHO細胞に組み込んで産生されたもので、培養製法工程にアルブミンなどの動物由来蛋白は添加されていない。硫酸化やリン酸化などの翻訳後修飾反応の差と回収率の若干の低さを除いて、従来の血漿由来製剤とほぼ同等の機能を有する。

PTPsおよびPUPsを対象とした臨床試験において、回収率は従来の血漿由来製剤と比較してやや低いものの、同等の有効性および安全性が確認されている。我が国ではまだ承認されておらず、導入が待たれている。

(2)血友病止血療法とガイドライン

血友病止血療法には、間欠的に投与するボラス投与と、一定期間・一定レベルの凝固因子活性を維持するために実施される持続輸注療法とがある。持続輸注療法は、入院治療を前提とした重篤な出血症状に対する治療や、外科手術時の止血療法に適用される。止血に必要な血中の凝固因子レベルは、一般に凝固因子活性20IU/dl以上と考えられているが、出血症状の重症度に応じ投与量が増減される。

我が国の血友病診療は、血友病センターが集約して実施する外国と異なり、診療所から病院まで大計1000カ所にもわたる施設で実施されている。したがって、血友病診療に施設間格差が存在することは否めない。

そこで最近、適正かつ有効な標準的診療を全国どこでも実施できるように、日本血友病学会血友病部会が中心になって、国内主要血友病診療施設の実態調査、欧米のガイドライン等を参考に、血友病専門医の意見に基づき初めてガイドライン(インヒビター保有先



表1 血友病治療製剤 (平成20年9月現在)

分類	種類	製剤名	製造元	原料/製法/ ウイルス不活化	規格 (単位/バイアル)	その他
血友病A治療製剤	血漿由来	クロスエイトM	日本赤十字社	血漿/抗第Ⅷ因子モノクローナル抗体/有機溶媒/界面活性剤処理、ナノフィルトレーション	250, 500, 1,000	アルブミン添加
	血漿由来	コンファクトF*	化学及血清療法研究所	血漿/イオン交換クロマト/乾燥加熱、ナノフィルトレーション	250, 500, 1,000	FⅧ/vWF複合体製剤、アルブミン添加
	遺伝子組み換え	コージネイトFS	バイエル	遺伝子組み換え/抗第Ⅷ因子モノクローナル抗体/有機溶媒/界面活性剤処理	250, 500, 1,000	アルブミン無添加
	遺伝子組み換え	アドベイト	バクスター	遺伝子組み換え/抗第Ⅷ因子モノクローナル抗体/免疫純化、イオン交換、液状加熱(アルブミン)	250, 500, 1,000	アルブミン無添加 無血清培地
血友病B治療製剤	血漿由来	ノバクトM	化学及血清療法研究所	血漿/抗第Ⅸ因子モノクローナル抗体/乾燥加熱、ナノフィルトレーション	250, 500, 1,000	アルブミン添加
	血漿由来	クリスマシン-M	三菱ウエルファーマ	血漿/抗第Ⅸ因子モノクローナル抗体/界面活性剤処理	400, 1,000	アルブミン添加
	血漿由来	PPSB-HT「ニチャク」	日本製薬	血漿/エタノール処理、イオン交換、ナノフィルトレーション、乾燥加熱	200, 500	第Ⅸ因子複合体
治療製剤 インヒビター	血漿由来	ファイバ	バクスター	血漿/凝固因子活性化/蒸気加熱	500, 1,000	活性型第Ⅸ因子複合体
	遺伝子組み換え	ノボセブン	ノボ・ノルデイスク	遺伝子組み換え/免疫純化、イオン交換、界面活性剤	1.2mg, 4.8mg	アルブミン無添加

\* von Willebrand 病の治療製剤として使用される。

ローナル抗体、イオン交換クロマトグラフィーやゲル濾過クロマトグラフィーによる各純化ステップなどにより、ウイルス除去効率は格段に向上し、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)やC型肝炎ウイルス(HCV)の感染リスクはなくなったと言える。

さらに、従来、不活化が困難であったA型肝炎ウイルス(HAV)、E型肝炎ウイルス(HEV)やヒトパルボウイルスB19ウイルスなどの非殻小型ウイルス群についても、20nmや15nmの濾過膜の開発により除去が可能となり、ウイルス感染の危惧は大きく減少している。

② 遺伝子組み換え型製剤

③ 遺伝子組み換え型第Ⅷ因子製剤

第Ⅷ因子のcDNA構造の解明を契機に開発された第1世代の遺伝子組み換え型第Ⅷ因子製剤(商品名)が我が国で市販されてからすでに14年が経過した。

本製剤は、第Ⅷ因子(cDNA)を組み込んだBHK(baby hamster kidney)細胞に感染させた



# 血友病の治療—最近の進歩

奈良県立医科大学小児科学准教授

嶋 緑 倫 (しまみどり)

## 【要旨】

血友病は幼少期より出血症状を反復する。止血治療の原則は第Ⅷ因子あるいは第Ⅸ因子製剤の補充療法である。近年、定期補充療法の有用性が明らかにされている。さらに、免疫寛容療法やバイパス療法の進歩により、インヒビター保有例の治療成績も向上している。

## はじめに

血友病は幼少期より皮下、関節内、筋肉内、口腔内などの出血症状を反復する疾患で、先天性凝固障害症の中では最も発生頻度が高く、また症状も重篤である。第Ⅷ因子の量的・質的異常が血友病A、第Ⅸ因子の異常が血友病Bである。平成19年度の全国調査によれば、我が国の血友病Aの生存患者

数は4159名、血友病Bが915名である<sup>1)</sup>。

血友病の本態は第Ⅷ因子遺伝子異常あるいは第Ⅸ因子遺伝子異常である<sup>2)</sup>。両遺伝子はX染色体に存在し、X連鎖性劣性遺伝形式で伝播する。

血友病の治療は、欠乏する第Ⅷ因子や第Ⅸ因子の補充が原則である。純化精製法、ウイルス不活化処理、遺伝子工学などの進歩によ

って、血友病の治療製剤は大きく進歩した。さらに、近年は出血時のオンデマンド療法主体の補充療法が、特に小児例を中心に出血を予防する定期補充療法にシフトしつつあり、血友病患者における日常生活のQOLは、ますます向上している。

一方、インヒビター保有例の止血管理は困難なことが多く、感染の問題と並び現代の血友病の診療上の大きな問題となっているが、バイパス止血治療の進歩や免疫寛容療法の普及により、新たな展開が見られているのも事実である。そこで、本稿では血友病の治療の現状について解説する。

## ◆キーワード

血友病  
血友病A  
血友病B  
第Ⅷ因子製剤  
インヒビター

## インヒビター非保有 血友病の治療

### (1) 補充療法製剤の進歩

血友病の急性出血症状に対する止血治療の原則は、第Ⅷ因子あるいは第Ⅸ因子製剤による補充療法である。補充療法製剤は、血漿由来製剤と遺伝子組み換え型製剤に大別される(表1)。

### ① 血漿由来製剤

現在、我が国で使用されている血漿由来第Ⅷ因子、あるいは第Ⅸ因子製剤は、献血血漿のスクリーニングやNAT検査、さらに製法工程における加熱および界面活性剤などによる不活化処理、モノク

## 血友病 A インヒビターに対する バイパス止血療法の新展開

野上 恵嗣 吉岡 章

奈良県立医科大学小児科

### 要 旨

血友病 A インヒビター陽性例の止血管理は、現在の血友病治療上極めて重大な問題となっている。近年、インヒビター症例の臨床において、中和療法、バイパス止血療法や免疫寛容療法など、治療の選択肢が増えてきた。特に、我が国ではバイパス止血療法として使用されている 2 製剤(活性型プロトロンビン複合体製剤と遺伝子組換え型活性型第 VII 因子製剤)は、いずれも出血局所におけるトロンビン生成反応を増幅させることにより止血させ、患者の QOL の向上に大きく貢献している。しかしながら、適切な止血モニターの選定、投与回数とも関連する止血の不確実性、予後の評価の問題、医療経済などの未解決の問題も多いのが現状である。そこで、さらなる有効、有用なインヒビター治療製剤(バイパス止血製剤)の開発が期待されている。

### 緒 言

血友病 A は血液凝固第 VIII 因子の量的あるいは質的異常にもとづく先天性の出血性凝固障害で、発生頻度が最も高く、かつ、出血傾向も最も重篤である<sup>1)2)</sup>。通常、出血症状に対しては第 VIII 因子製剤による補充療法が行われるが、患者の 10~30% に製剤中の第 VIII 因子に対する同種抗体(インヒビター)が出現することがある<sup>3)</sup>。一旦、インヒビターが発生すると、第 VIII 因子による補充療法の止血効果は消失ないし激減するために、以後の止血管理はきわめて困難になる。従って、インヒビター陽性の血友病 A 患者の止血管理は、

現在の血友病治療において極めて重大な問題となっている<sup>3)</sup>。近年、インヒビター症例の臨床において、1)大量の第 VIII 因子製剤投与による中和療法、2)第 VIII 因子を介さずに止血をはかるバイパス止血療法、3)免疫寛容療法など、治療の選択肢が増えてきた。本稿では、血友病 A インヒビターの止血治療としてのバイパス止血療法について、その現状とさらに新しい知見を加え解説する。

なお、インヒビター力価<5 ベセスダ単位/ml (BU/ml)で持続する場合を Low responder、インヒビター力価の最高値が $\geq 5$ BU/ml を High responder と分類されている。

### 1. インヒビター陽性血友病 A 患者の止血療法の原則

インヒビター陽性患者の急性出血症状に対する止血療法には、バイパス止血療法と大量の第 VIII 因子による中和補充療法がある。インヒビターの力価、反応性および出血症状の重症度にもとづき

Nogami Keiji

(〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840)

アドレス: roc-noga@naramed-u.ac.jp

キーワード: 血友病 A, インヒビター, バイパス止血療法, 活性型第 VII 因子

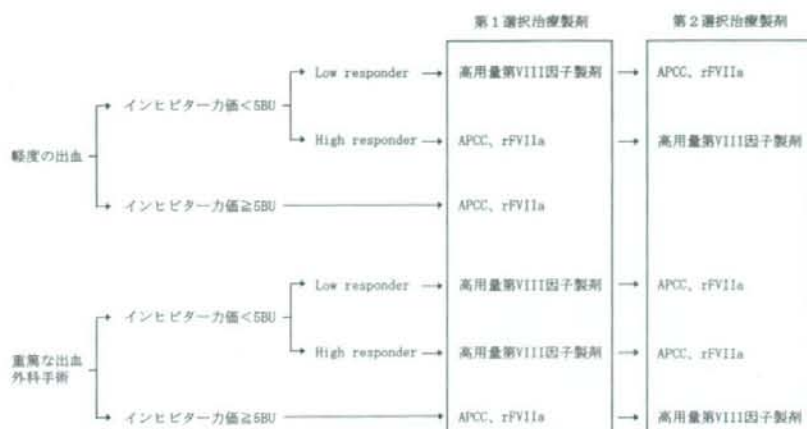


図1. 第VIII因子インヒビター陽性例の止血療法

インヒビター陽性血友病 A での止血治療剤の選択は、主に出血症状の重症度およびインヒビターの力価により決定する。

表1. 我が国で市販されているバイパス止血治療剤 (2007年)

製剤の分類	製剤名	製造会社	原料/製法/ ウイルス不活化	規格 (/vial)	その他
活性化プロトロンビン製剤	ファイバ	バクスター社	血漿/凝固因子活性化/ 蒸気加熱	500U, 1,000U	活性化第IX因子複合体とも呼称される
遺伝子組換え型活性化型第VII因子製剤	ノボセプン	ノボ・ノルディスク社	遺伝子組換え/免疫純化, イオン交換, 界面活性剤	1.2mg, 4.8mg	アルブミン無添加

治療剤を選択する(図1)<sup>9)</sup>。基本的には、治療時点のインヒビター力価 $\geq 5\text{BU/ml}$ であれば、バイパス止血療法製剤を選択する。また、インヒビター力価 $< 5\text{BU/ml}$ であっても、High responderならば同様にバイパス止血剤を選択する。

## 2. バイパス止血療法とは

バイパス止血療法とは、外因系の凝固機構を活性化させることにより、第VIII因子や第IX因子活性化機構を迂回(バイパス)して凝固反応を促進し、止血をはかることにある。現在、わが国で使用可能なバイパス止血療法製剤には、活性化型プロトロンビン複合体製剤(APCC:ファイバ<sup>®</sup>: Baxter社)と遺伝子組換え型活性化型第VII因子製

剤(rFVIIa:ノボセプン<sup>®</sup>: NovoNordisk社)の2製剤がある(表1)。前者は血漿由来製剤であり、蒸気加熱によるウイルス不活化処理が施されている。一方、後者は遺伝子組換え型製剤である。いずれの製剤も出血局所におけるトロンビン生成反応を増幅させて止血する。バイパス止血療法の原則は早期投与が原則であるが、止血効果は必ずしも確実でない。したがって、無効な場合は他剤に変更することも必要である。

## 3. バイパス止血療法製剤

### 1) 活性化型プロトロンビン複合体製剤(APCC)

APCC製剤は複数の活性化型凝固因子(トロンビン、第VIIa、第IXa、第Xa因子)を含有しており、

第VIII因子を介した凝固経路をバイパスして凝固を促進し止血をはかる<sup>9)</sup>。Turecekらは、抗第VIII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、プロトロンビンと活性型第X因子がAPCCと同様な止血効果をもたらすこと、さらに第V因子がAPCCの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<sup>9)</sup>。したがって、APCCの止血作用の主なメカニズムは第V因子存在下にプロトロンビンと活性型第X因子がプロトロンビナーゼ活性を増幅することにある。投与量は1回50~100単位/kgで、出血症状によっては2~3回/日投与する。ただし、一日の総投与量は200単位/kgを超えないようにする。APCCの有効性は50~65%と報告されているが、止血効果は症例毎に、また出血症状により左右される<sup>78)</sup>。APCC投与に起因する副反応としては血栓傾向が最も危惧されているが、Ehrlichらの報告によると<sup>9)</sup>、10年間計 $3.95 \times 10^6$ 回の投与で血栓症の発症例は16例であった。血栓の内訳は、DIC(disseminated intravascular coagulation)と心筋梗塞が多く、過剰投与、肥満、高脂血症が発生リスクとして挙げられている<sup>9)-11)</sup>。APCC中には微量であるが、第VIII因子や第VIII因子フラグメントを含有している。特に、第VIII因子軽鎖C2ドメインを認識するインヒビターでは、APCCの反復投与後インヒビター力価が上昇することがある(アナムネスティック反応)<sup>12)</sup>。

## 2) 活性型第VII因子(rFVIIa)製剤

血友病Aでは、第VIII因子欠乏により内因系tenase活性が阻害される。第VII/組織因子を中心とする外因系は正常に機能しているが、各因子が生理的な濃度の範囲であれば、外因系のみでは血友病の凝固障害を代償できない。しかし、rFVIIaの血友病Aにおける止血作用のメカニズムは、Hoffmanらのcell-based modelの実験により説明されている<sup>13)</sup>。血管壁の傷害に引き続き組織因子が血液に露出された結果、組織因子発現細胞上で形成されるFVIIa-組織因子複合体が第X因子を活性化させ、トロンビン生成が起こる。しかし、この初期の時点で生成されるトロンビンはごく微量で、安定したフィブリン形成には至らず、止血

作用としては不十分である。一方、生成されたトロンビンが、第V、VIIIやXI因子および血小板をpositive feedback機構によって活性化する結果、活性化血小板上でトロンビンバースト(大量発現)が生じる<sup>14)</sup>。この血小板依存性かつ組織因子非依存性のトロンビン生成反応がthrombin activatable fibrinolysis inhibitor(TAFI)<sup>15)</sup>により線溶を抑制し、その結果安定した止血栓が生じる<sup>16)</sup>。このrFVIIaの止血作用は濃度依存性であり、高濃度のrFVIIaは第VIII因子や第IX因子の非存在下でも止血作用を発揮できることになる<sup>17)</sup>。rFVIIaは組織因子や血小板が凝集する出血局所を中心に作用するため、全身の凝固系に対する影響が少ない。多施設調査研究によると、rFVIIa製剤の有効率は関節内出血で79%、筋肉内出血で65%である<sup>18)</sup>。rFVIIaの有効性には出血から投与までの時間が大きく関係しており、早期投与を行えば有効率はほぼ90%に達すると報告されている<sup>19)</sup>。1回の投与量は60~120 $\mu$ g/kgである。

rFVIIaの有利な点は、遺伝子組換え型製剤であること、第VII因子単一製剤でありAPCCのようなアナムネスティック反応が見られないこと、溶解量が少なく少量の静注で投与できることから、自己注射の導入がAPCCより容易であること、などが挙げられる。一方、欠点としては、半減期が成人で2.7時間、小児では1.3時間と短く<sup>20)</sup>、通常2~3時間毎に投与する必要がある点である。rFVIIa投与に起因する血栓傾向は稀とされているが、心筋梗塞、肺塞栓症および深部静脈血栓症などの報告がある<sup>21)-23)</sup>。

## 4. バイパス止血療法製剤の選択

バイパス止血療法の製剤選択においては、それぞれの製剤の止血効果の評価が重要である。これまでAPCCとrFVIIaの両製剤における臨床的止血効果の差に関する十分な知見はなかったが、最近、両製剤の止血効果に関する無作為比較検討試験が実施された<sup>24)</sup>。本研究は計48症例の足、膝および肘の典型的な関節内出血の96エピソードの治療における両製剤の効果を比較検討したものである。結果は、関節内出血に対する両製剤の止血



効果は同等であった。しかしながら、いくつかの患者群では両製剤の止血効果に差がみられた。

もし、ひとつの製剤で止血効果が得られなかった場合には他剤への変更を考慮することが重要である。また、単一の製剤を高用量かつ長期投与した場合に反応性が低下することがある。Hayashiらは大量の消化管出血をきたした血友病 A インヒビター成人例でのバイパス止血治療経過中に、APCC を 10 日間連日投与した後、トロンボエラストグラフィー (TEG) で止血効果を認めなくなったために、rFVIIa 製剤に変更したところ、再度 TEG の改善を認めた。さらに興味あることに、この患者ではその後 rFVIIa 製剤を連日投与した結果、再び反応が低下した<sup>20)</sup>と報告している。

#### 5. バイパス止血療法の新展開

##### 1) 高用量 rFVIIa 製剤の単回投与

rFVIIa 製剤によりバイパス止血療法が大きく発展することになった。しかしながら、1 出血エピソードに対する平均投与回数が 2.5 時間毎の 2.2 回で<sup>20)</sup>、頻回投与の必要性が最も不利な点である。また、小児の半減期はさらに短い<sup>19)</sup>。前述したように、rFVIIa の止血効果の本質は活性化血小板依存性に産生されるトロンビン量の増加 (トロンビンバースト) であり<sup>11)</sup>、これは血漿中の rFVIIa の薬理的濃度に依存する。したがって、血友病インヒビター患者に出血が起きた時には、標準容量の rFVIIa 製剤を複数回投与するよりも、より高用量の製剤を単回投与した方が、より高いトロンビン生成が得られ止血効果が高くなると考えられる。Kenet らは、270  $\mu\text{g}/\text{kg}$  単回投与が 90  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の 3 回投与と同等の止血効果を得たことを報告した。しかも、明らかな副作用はみられなかった<sup>21)</sup>。Parameswaran らは、rFVIIa の投与量に応じた止血効果と安全性の両面を後方視的に検討したところ、高用量群 (200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  超) は、それ以下の用量群と比べ非常に良好な止血コントロールをもたらし、血栓などの有害事象は全く認めなかったと報告した<sup>22)</sup>。さらに最近、高用量単回投与の有効性は無作為比較対照試験によっても明らかにされた<sup>23,24)</sup>。したがって、高用量単回投与は標準用量複数回投与に比べて、有効性、安全性および経

済性のいずれの点でも同等あるいはそれ以上との成績が得られていることから、投与回数を減らして患者・家族の QOL を改善するという観点からも明らかに優れた投与方法であるとされる。最近、我が国でも、270  $\mu\text{g}/\text{kg}$  単回投与と 90  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の 3 回投与の安全性と有効性をクロスオーバー方式で比較する医師指導型臨床研究が終了し、解析中である。我が国でも高用量単回投与の有効性と安全性が確認され、患者や家族の QOL の改善が期待されている。

##### 2) バイパス止血療法による予防的治療

バイパス止血療法製剤は一般に作用時間が短く、また、高額なために長期に定期的に出血を予防する治療については困難と考えられてきた。しかしながら、予防に必要な投与量は、止血に必要な投与量に比較してはるかに少量ですむことから、最近インヒビター陽性血友病患者の予防的投与が注目されてきている。Lessinger らは、5 症例の血友病 A インヒビター保有例に 6 カ月以上にわたる APCC 製剤を定期的に投与してその予防効果を検討した<sup>25)</sup>。投与レジメは 4 症例で 50~75 単位/kg 週 3 回、1 症例で 100 単位/kg 連日であった。いずれの症例も実施前に比し、出血頻度は減少して整形外科所見でも良好であり、さらに副作用は認められなかった。rFVIIa 製剤の定期的予防投与に関する臨床研究も最近、欧州で実施された<sup>26)</sup>。投与レジメは、200~250  $\mu\text{g}/\text{kg}$  隔日または 220  $\mu\text{g}/\text{kg}$  連日であり、13 症例中 12 例で実施前に比し出血頻度は減少していたと報告されている。また、APCC 製剤の多施設臨床研究も現在実施されている。

##### 3) 新たなバイパス止血療法製剤

rFVIIa 製剤の導入により、血友病インヒビター症例のバイパス止血療法はさらに進んだが、インヒビター陰性例に対する補充療法と比較するとその効果ははるかに劣っており、かつ不確実であることは否めない。そこで、さらなる有効なインヒビター治療製剤が期待されている。現在、次の 2 つの製剤の臨床的応用がクローズアップされている。

A) 活性型第 VII 因子 (FVIIa) / 第 X 因子 (FX) 複合製剤

Tomokiyoらは血友病AおよびB血漿における血漿由来FVIIa製剤の止血効果を、APTT, TEG, トロンビン生成試験による凝血学的検査で評価したところ、FXの添加は、FVIIa単独と比較して、いずれの項目も濃度依存的に著明に改善することを明らかにした<sup>30</sup>。さらに、第VIIIまたは第IX因子インヒビター陽性血友病Aまたは血友病B血漿でも同様に、FVIIaとFXの混合添加により、凝血学的にFVIIa単独よりも著明に改善した。さらにサルを用いた後天性血友病Bモデルでの*in vivo*実験でも、FXと混合したFVIIaの添加は、出血症状を著しく改善した。また、その効果はFVIIa:FXのモル比は1:10がより効果的であったと報告している。したがって、FVIIaとFXの複合製剤は、FVIIa製剤とAPCC製剤の欠点を代償することができる可能性のある有効・有用なバイパス止血製剤として臨床応用が期待されており、現在、我が国でこの混合製剤の治験が行われ始めたところである。

#### B) rFVIIa変異体 (rFVIIa analog) 製剤

近年、rFVIIa製剤の変異体であるrFVIIa analogの止血効果が、野生型rFVIIaと比較して極めて高いことが報告されて注目を浴びている。特に、FVIIa分子のcatalytic domain内のactive pocketを構成するアミノ酸残基の内、3残基を他のアミノ酸に置換する(158Val→Asp, 296Glu→Val, 298Met→Gln)ことにより、thrombinにmimicした変異体(V158D/E296V/M298Q:NN1731)が、血友病A血漿を用いた*in vitro*実験や血友病Aノックアウトマウスを用いた*in vivo*実験系で、ともに凝血学的諸検査値(APTT, Xa生成, トロンビン生成)を、野生型rFVIIaに比べ著しく改善させたと報告されている<sup>30-36</sup>。この変異体は今後の臨床研究の進展において極めて注目されることになると思われる。

#### 文 献

- 厚生省 HIV 感染者発症予防・治療に関する研究班報告書, 1997.
- 嶋 緑倫, 他: 第 VIII 因子欠乏症(血友病 A), 柳沢正義監修, 小に慢性特定疾患治療マニュアル, 1 版, 診断と治療社, 東京, 1999.
- 田中一郎, 他: 血友病インヒビター, 日血検止血学会誌 2000; 11: 559-71.
- 嶋 緑倫, 他: 第 VIII 因子インヒビターの発症要因と対策, 血液フロンティア 2006; 16: 49-60.
- 嶋 緑倫: 血漿蛋白製剤第 VIII・IX 因子製剤バイパス療法, Biomedical Perspectives 1999; 8: 118-124.
- Turecek PL, et al: FEIBA: mode of action, Haemophilia 2004; 10 (Suppl 2): 3-9.
- Lusher JM, et al: Efficacy of prothrombin-complex concentrates in hemophiliacs with antibodies to factor VIII: a multicenter therapeutic trial, N Engl J Med 1980; 303: 421-5.
- Sjamsodin LJ, et al: The effect of activated prothrombin-complex (FEIBA) on joint and muscle bleeding in patients with hemophilia A and antibodies to factor VIII. A double-blind clinical trial, N Engl J Med 1981; 305: 717-21.
- Ehrlich HJ, et al: Safety of factor VIII inhibitor bypass activity (FEIBA): 10-year compilation of thrombotic adverse events, Haemophilia 2002; 8: 83-90.
- Negrier C, et al: Multicenter retrospective study on the utilization of FEIBA in France in patients with factor VIII and factor IX inhibitors, French FEIBA Study Group, Factor Eight Bypassing Activity, Thromb Haemost 1997; 77: 1113-9.
- Schimpf K, et al: Myocardial infarction complicating activated prothrombin complex concentrate substitution in a patient with haemophilia A, Lancet 1982; 2: 1043.
- Yoshioka A, et al: Anamnestic response following infusion of prothrombin complex concentrates (PCC) and activated prothrombin complex concentrates (APCC) in haemophilia A patients with inhibitors, Blood Coagul Fibrinolysis 1991; 2 (Suppl 1): S51-8.
- Hoffman M, et al: A cell-based model of hemostasis, Thromb Haemost 2001; 85: 958-65.
- Monroe DM, et al: Platelet activity of high-dose factor VIIa is independent of tissue factor, Br J Haematol 1997; 99: 542-47.
- Bajzar L, et al: Purification and characterization of TAFI, a thrombin-activable fibrinolysis inhibitor, J Biol Chem 1995; 270: 14477-84.
- Lisman T, et al: Inhibition of fibrinolysis by recombinant factor VIIa in plasma from patients with severe hemophilia A, Blood 2002; 99: 175-9.
- Roberts HR, et al: The use of recombinant factor VIIa

- in the treatment of bleeding disorders. *Blood* 2004; 104: 3858-64.
- 18) Lusher JM, et al: A randomized, double-blind comparison of two dosage levels of recombinant factor VIIa in the treatment of joint, muscle and mucocutaneous haemorrhages in persons with haemophilia A and B, with and without inhibitors. *Haemophilia* 1998; 4: 790-8.
  - 19) Santagostino E, et al: Home treatment with recombinant activated factor VII in patients with factor VIII inhibitors: the advantages of early intervention. *Br J Haematol* 1999; 104: 22-6.
  - 20) Lindley CM, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant factor VIIa. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55: 638-48.
  - 21) Peerlinck K, et al: Acute myocardial infarction following administration of recombinant activated factor VII (NovoSeven) in a patient with haemophilia A and inhibitor. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1775-6.
  - 22) Rosenfield SB, et al: Pulmonary embolism after sequential use of recombinant factor VIIa and activated prothrombin complex concentrate in a factor VIII inhibitor patient. *Thromb Haemost* 2002; 87: 925-6.
  - 23) van der Planken MG, et al: Distal deep venous thrombosis in a hemophilia A patient with inhibitor and severe infectious disease, 18 days after recombinant activated factor VII transfusion. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002; 13: 369-70.
  - 24) Astermark J, et al: FENOC Study Group. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. *Blood* 2007; 109: 546-51.
  - 25) Hayashi T, et al: Unresponsiveness to factor VIII inhibitor bypassing agents during haemostatic treatment for life-threatening massive bleeding in a patient with haemophilia A and a high responding inhibitor. *Haemophilia* 2004; 10: 397-400.
  - 26) Villar A, et al: Pharmacokinetics of activated recombinant coagulation factor VII (NovoSeven) in children vs. adults with haemophilia A. *Haemophilia* 2004; 10: 352-9.
  - 27) Kenet G, et al: A new approach to treatment of bleeding episodes in young hemophilia patients: a single bolus megadose of recombinant activated factor VII (NovoSeven). *J Thromb Haemost* 2003; 1: 450-5.
  - 28) Parameswaran R, et al: HTRS Registry Investigators. Dose effect and efficacy of rFVIIa in the treatment of hemophiliac patients with inhibitors: analysis from the Hemophilia and Thrombosis Research Society Registry. *Haemophilia* 2005; 11: 100-6.
  - 29) Santagostino E, et al: A prospective randomized trial of high and standard doses of recombinant factor VIIa for treatment of hemarthroses in hemophiliacs with inhibitors. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 367-73.
  - 30) Kavakli K, et al: NovoSeven trial (F7HAEM-1510) investigators. Home treatment of hemarthroses using a single dose regimen of recombinant activated factor VII in patients with haemophilia and inhibitors. *Thromb Haemost* 2006; 95: 600-5.
  - 31) Leissinger CA, et al: Prophylactic treatment with activated prothrombin complex concentrate (FEIBA) reduces the frequency of bleeding episodes in paediatric patients with haemophilia A and inhibitors. *Haemophilia* 2007; 13: 249-55.
  - 32) Di Paola J, et al: ReFacto and Advate: a single-dose, randomized, two-period crossover pharmacokinetics study in subjects with haemophilia A. *Haemophilia* 2007; 13: 124-30.
  - 33) Tomokiyo K, et al: A novel therapeutic approach combining human plasma-derived Factors VIIa and X for haemophiliacs with inhibitors: evidence of a higher thrombin generation rate in vitro and more sustained haemostatic activity in vivo than obtained with Factor VIIa alone. *Vox Sang* 2003; 85: 290-9.
  - 34) Persson E, et al: Rational design of coagulation factor VIIa variants with substantially increased intrinsic activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001; 98: 13583-8.
  - 35) Tranholm M, et al: Improved hemostasis with superactive analogs of factor VIIa in a mouse model of hemophilia A. *Blood* 2003; 102: 3615-20.
  - 36) Allen GA, et al: A variant of recombinant factor VIIa with enhanced procoagulant and antifibrinolytic activities in an in vitro model of hemophilia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 683-9.

**Abstract**

**Establishment of a novel bypassing hemostatic treatment in hemophilia A patients with inhibitors**

Keiji Nogami, Akira Yoshioka

Department of Pediatrics, Nara Medical University, 840 Shijo-cho, Kashihara, Nara 634-8522, Japan

Hemostatic management with inhibitors for acute bleeding in hemophilia A patients is currently considered as a serious task for treatment. In recent years, the treatment of hemophilia A with inhibitors includes three options: infusion with high-dose factor VIII concentrates, bypassing hemostatic therapy, and immune tolerance induction therapy. Two therapeutic products used for bypassing therapy, activated prothrombin complex concentrates (APCC) and recombinant factor VIIa (rFVIIa), have contributed significantly to improving the quality of life for these patients. However, many unsolved problems still remain, including: (i) the monitoring of hemostasis; (ii) hemostatic uncertainty related to the number of doses per day; (iii) prognostic assessment; and, (iv) the economics of treatment. We therefore anticipate the development of further effective and efficacious therapeutic products against factor VIII inhibitors (new bypassing therapeutic products).

**Key words:** Hemophilia A, Inhibitor, Bypassing hemostatic treatment, FVIIa

## 海外のガイドラインにみるインヒビター保有血友病患者に 対する止血治療の現状

—わが国のガイドライン作成に向けて—

田中 一郎, 嶋 緑倫

奈良県立医科大学小児科

Current Status of Hemostatic Treatment for Patients with Hemophilia and Inhibitors in  
Overseas Guidelines: Towards the Establishment of a Domestic Guideline

Ichiro TANAKA and Midori SHIMA

Department of Pediatrics, Nara Medical University

**Abstract** The primary approach to the hemostatic management of patients with hemophilia and inhibitors includes treatment with bypassing agents or inhibitor neutralization with high doses of factor VIII (IX) concentrates. The choice of treatment for acute bleeding or surgery in inhibitor patients is dictated by the severity of the bleed, the current inhibitor titer, and the previous anamnestic response to factor VIII (IX). In general, a certain consensus for the choice of treatment has been established in overseas guidelines. Inhibitor neutralization therapy is recommended in low responder patients with a current titer of less than 5 Bethesda units (BU)/ml, while treatment with bypassing agents is recommended in high responders with a current titer of more than 5 BU/ml as the first-line therapy. In high responders with a current titer of less than 5 BU/ml, treatment with bypassing agents is chosen in minor bleeding, whereas the therapeutic choice in severe bleeding or surgery is controversial. Many of the guidelines do not fix an order of priority for the choice of bypassing agent, except for the recommendation of recombinant activated factor VII concentrates on the Australian guideline. These issues have been reviewed in this article for development of a domestic guideline for the treatment of patients with hemophilia and inhibitors.

**要 旨** インヒビター保有血友病患者に対する止血治療にはバイパス止血療法とインヒビター中和療法がある。両者の選択には出血の重症度やインヒビター力価、インヒビターの反応性が重要な要素となる。海外のガイドラインをみると、その治療選択については、概ね一定のコンセンサスが得られている。すなわち、ローレスポンドャーではインヒビター中和療法が、5 Bethesda 単位 (BU) /ml 以上の高力価インヒビターをもつハイレスポンドャーではバイパス止血療法が第一選択とされている。しかし、5 BU/ml 未満の低力価インヒビターをもつハイレスポンドャーでは、軽度出血時はバイパス止血療法が第一選択とされているが、重度出血や手術時にはその選択が分かれていた。また、バイパス製剤の選択では優先順位を付けられないガイドラインが多かったが、オーストラリアのみ遺伝子組換え活性型第 VII 因子製剤を第一選択としていた。わが国のガイドライン作成に向けて、これらの現状と問題点を検証した。

**Key words:** inhibitor, hemophilia, bypassing agent, inhibitor neutralization

別刷請求先: 〒634-8522 橿原市四条町 840 奈良県立医科大学小児科 田中一郎  
Reprint requests to Ichiro Tanaka, Department of Pediatrics, Nara Medical University, 840, Shijo-cho, Kashihara, 634-8522 Japan

### I. はじめに

先天性血友病 A 患者に第 VIII 因子製剤を、血友病 B 患者に第 IX 因子製剤を反復して投与した結果、一部の患者にそれぞれ第 VIII 因子、もしくは第 IX 因子に対す

る同種抗体 (以下, インヒビター) が発生する<sup>12)</sup>. インヒビターをもたない血友病患者に対して行われる補充療法の場合は, 出血の重症度に応じて不足する第 VIII (IX) 因子を適正に補充するというシンプルでわかりやすい治療法であるが, インヒビター保有血友病患者 (以下, インヒビター患者) に対する止血治療は複数の要因が関係するため, それほど単純なものではない. すなわち, 出血症状の重症度といった患者サイドの要因とともに, インヒビターの力価や第 VIII (IX) 因子製剤に対する反応性といったインヒビター側の要因も考慮した上で治療法を選択する必要がある. 一般に, インヒビター患者の止血治療として, 高用量の第 VIII (IX) 因子製剤によるインヒビター中和療法 (以下, 中和療法), もしくは第 VIII (IX) 因子を迂回して止血をはかるバイパス止血療法 (以下, バイパス療法) が行われることが多い. このうち, 後者で用いられる製剤 (以下, バイパス製剤) として遺伝子組換え活性型第 VII 因子 (recombinant activated factor VII, rFVIIa) 製剤と活性型プロトロンビン複合体製剤 (activated prothrombin complex concentrates; aPCC) がある. 海外ではすでに英国やイタリア, カナダ, オーストラリアなどのいくつかのガイドラインが公表されており, 英国やイタリア, オーストラリアでは逐次改訂が行われている<sup>14)</sup> (Table 1). 一方, わが国では施設ごとにインヒビター患者の治療を行っているのが現状であり, 日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会が行った血友病専門施設を対象にしたアンケート調査でも, 施設によってその製剤選択が一樣でないことが明らかになった<sup>1)</sup>. そこで, わが国でもインヒビター患者に対する止血治療の標準化を推進する目的で, 現在, 同血友病部会が中心になってガイドラインの作成が行われているところである. そこでは止血治療の有効性のエビデンスを検証するとともに, 国内専門医によるオピニオンや海外のガイドライン, 成書, 総説等を参照しながら作成が行われている. 本稿では各国のガイドラインを

比較検討しながら, わが国のガイドライン作成に向けて, インヒビター患者に対する止血治療の現状と問題点を整理した.

## II. 用語の定義

ガイドライン作成にあたっては定義を明らかにし, 用語を統一しておくことが前提となる.

### 1. インヒビターの反応性

第 VIII (IX) 因子製剤輸注に対するインヒビターの反応性は既往免疫反応 (anamnestic response) によって分類される. 国際血栓止血学会 (The International Society on Thrombosis and Haemostasis; ISTH) の学術標準化委員会 Factor VIII and Factor IX 小委員会の勧告では既往免疫反応により 5 Bethesda 単位 (BU) /ml を境界として high response inhibitor と low response inhibitor に区分している. すなわち, 第 VIII (IX) 因子製剤の反復輸注にもかかわらず, インヒビター値が一貫して 5 BU/ml 未満であるものを low response inhibitor とし, 一度でも 5 BU/ml を超えるものを high response inhibitor と定義している<sup>4)</sup>. 過去には両者の区別を 10 BU/ml としていた時代があり, 現在, わが国でも両者の境界を 5 BU/ml とするか 10 BU/ml とするかで一部, 混乱がみられるのが現状である. しかし, 境界を何 BU/ml にするかで治療選択が大きく変わってくるため, この定義はガイドラインにとって本質的な問題である. 現在, ISTH の勧告に沿った形で海外のガイドラインや成書<sup>5)</sup>, 総説<sup>16, 17)</sup> はすべて 5 BU/ml で統一されていることから, 今後, わが国でもガイドライン等での啓発が必要と思われる. また, 5 BU/ml を high response に含むのか low response に含むのかについては ISTH の勧告でも明らかな記載がなく, 海外のガイドラインや成書, 総説でも一定していない. さらに, 勧告にある high もしくは low response inhibitor といった表現も, ガイドラインによっては high もしくは low responder や, high もしくは low responding inhibitor

Table 1 The overseas guidelines for treatment of patients with hemophilia and inhibitors

Country	Title of guideline	Organizer	Year
Australia	Evidence-based clinical practice guidelines for the use of recombinant and plasma-derived FVIII and FIX products <sup>1)</sup>	Australian Health Ministers' Advisory Council (AHMAC)	2006
United Kingdom	The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors <sup>3)</sup>	The UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO)	2006
Italy	Italian guidelines for the diagnosis and treatment of patients with haemophilia and inhibitors <sup>4)</sup>	The Italian Association of Haemophilia Centres (AICE)	2005
Canada	Suggestions for the management of factor VIII inhibitors <sup>1)</sup>	The Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada (AHCDC)	2000

というように記述が異なっている。本稿では混乱を避けるために、両者の表現をハイレスポンダーおよびローレスポンダーと統一し、5 BU/mlをハイレスポンダーに含めることとする。なお、インヒビター力価、すなわち、低力価インヒビターと高力価インヒビターの定義についても統一が必要であるが、海外のガイドラインや成書、総説ではインヒビターの反応性の定義にならって、両者の境界を5 BU/mlとするものが多い<sup>3,4)</sup>。

2. 重症度分類

出血の重症度によって治療選択が変わってくることから、重症度の定義も重要である。出血エピソードの重症度の表現については、minorもしくはmajor bleedingとするもの、mildもしくはlimb/life-threatening bleedsと分類するもの、mild-moderateもしくはsevere bleedsとするものなどさまざまであるが、概して、重度の出血とは致死的な出血や四肢に後遺症を残す可能性のある出血を意味し、それ以外の軽度あるいは中等度の出血と区別する傾向にある<sup>3)</sup>。一方、手術に関する分類を行っているガイドラインは見当たらないが、2003年にローマで開かれた欧米の血友病専門家会議 'Inhibitor Management Strategies: Surgery' (以下、ローマ会議)では主として整形外科的手術の分類として滑膜洗浄術や関節穿刺を小手術、関節鏡や神経圧迫解除、骨増殖体や小嚢胞の除去を中等度手術、骨折時の骨固定術、関節置換術、関節固定術、滑膜切除術、骨切術、偽腫瘍除去術および金属除去術を大手術と定義している<sup>1)</sup>。

III. 製剤の選択

インヒビター患者の急性出血または手術時の治療には前述の通り、大きく分けて中和療法とバイパス療法がある。海外のガイドラインではこの両者の選択に関するアルゴリズムをフローチャートで表しているものが多い<sup>3)</sup>。選択にあたっては、①出血の重症度、②最新のインヒビター値、③既往免疫反応の3つの要因により分けられているものが多い。

1. ローレスポンダー

ローレスポンダーでは多くのガイドラインで出血の重症度にかかわらず中和療法が第一選択とされている<sup>3)</sup> (Table 2)。中和療法の有効性に関するエビデンスは乏しいが、ローレスポンダーでは理論上確実な止血が期待でき、バイパス療法に比べて経済的であるためと思われる。Textbook of Hemophiliaには、「ローレスポンダーでは臨床的状況を問わず、高用量の第VIII因子製剤を優先的に使用することが論理的と思われる」との記載<sup>5)</sup>があり、海外のガイドラインや総説などでも一定のコンセ

Table 2 Treatment option for bleeding or surgery in patients with hemophilia and inhibitors on the overseas guidelines

	Low responder			High responder		
	< 5 BU/ml			≥ 5 BU/ml		
AHCDC Canada 2000 <sup>6)</sup>	Minor bleeding	Major bleeding/Surgery	HD FVIII	Minor bleeding	Major bleeding/Surgery	Major bleeding/Surgery
	1. Bypassing agents	1. Bypassing agents	2. Porcine FVIII	1. Bypassing agents	1. HD FVIII/Porcine FVIII	1. Bypassing agents/ Porcine FVIII
AICE Italy 2005 <sup>6)</sup>	1. HD FVIII (IX)	1. HD FVIII (IX)	2. Bypassing agents	1. Bypassing agents	1. HD FVIII (IX)	1. Bypassing agents
	2. Bypassing agents	2. Bypassing agents		2. HD FVIII (IX)	2. Bypassing agents	2. HD FVIII (IX) after immunoadsorption
UKHDCO UK 2006 <sup>6)</sup>	1. HD FVIII (IX)	1. HD FVIII (IX)	2. Bypassing agents	Bypassing agents	Bypassing agents	1. Bypassing agents
	2. Bypassing agents	2. Bypassing agents				2. HD FVIII (IX) after plasma exchange /immunoadsorption
AHMAC Australia 2006 <sup>6)</sup>	Not stated	HD FVIII (surgery only)	Bypassing agents	Bypassing agents	Bypassing agents	1. Bypassing agents
						2. HD FVIII after plasma exchange /immunoadsorption

AHCDC: The Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada, AICE: The Italian Association of Haemophilia Centres, UKHDCO: The UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation, AHMAC: Australian Health Ministers' Advisory Council, HD FVIII (IX): high doses of factor VIII (IX) concentrates, BU: Bethesda unit.

ンサスが得られている。

## 2. ハイレスポンドー (低力価インヒビター)

現在のインヒビター値が5 BU/ml未満のハイレスポンドー患者では、重症度に応じて治療選択を行っているガイドラインが多い (Table 2)<sup>3)</sup>。軽度出血時にはすべてのガイドラインでバイパス製剤が第一選択となっているが、これは将来に起こるかもしれない重篤な出血や大手術に備えて中和療法を温存しておくため、もしくは免疫寛容導入 (Immune Tolerance Induction; ITI) 療法を控えて、インヒビターの上昇を避けるためと説明されている<sup>3,4)</sup>。

一方、重度出血もしくは手術の場合は、多くのガイドラインで中和療法を第一選択としているが、オーストラリアのガイドラインではバイパス製剤、とくに rFVIIa 製剤を推奨している<sup>3)</sup> (Table 2)。バイパス療法に比べ中和療法の有効性に関するエビデンスが乏しいことから、オーストラリアのエビデンスを基にしたガイドラインでは、「ハイレスポンドーの患者に第 VIII 因子製剤を使用するのは避けるべきである (リコンビナント製剤については今後のエビデンス待ち)」という立場をとっている<sup>3)</sup>。それに対し、英国のガイドライン<sup>5)</sup>では、「5 BU/ml 未満の重症出血ではローレスポンドーもしくはハイレスポンドーにかかわらず、高用量第 VIII 因子製剤が考慮される」と記載されており、イタリアのガイドライン<sup>6)</sup>でも、「高用量の第 VIII (IX) 因子製剤は致死性出血もしくは大手術に限って考慮される」と記載されている。これらは専門医のコンセンサスを基にした推奨であるためエビデンスレベルは高くないが、致死的な状況では既往免疫反応が起こるまでの4~7日間、第 VIII (IX) 因子活性でモニタリングしながら確実に止血を図る中和療法が経験的に望ましいためと思われる。

## 3. ハイレスポンドー (高力価インヒビター)

現在のインヒビター値が5 BU/ml以上のハイレスポンドーでは、すべてのガイドラインでバイパス製剤が第一選択となっている<sup>3,4)</sup> (Table 2)。バイパス療法の効果が不十分なときは、血漿交換や免疫吸着カラムを用いてインヒビター力価を低下させた上で中和療法が行われる。わが国の血友病専門施設のアナケート調査では10 BU/mlを超える場合はバイパス製剤のみが選択されていたが、5~10 BU/mlの場合は重度出血もしくは手術時に限って中和療法を選択肢の1つとする施設があった<sup>7)</sup>。しかし、5~10 BU/mlのインヒビターに対する中和療法については、海外のガイドラインでは全く選択肢に挙がっていない<sup>3)</sup>。Textbook of Hemophiliaでも、「一般に10 BU/ml以上のインヒビターは高用量の第 VIII 因子で中

和できない。5~10 BU/mlでは臨床的有益性を予測できない」と記載されている<sup>3)</sup>。しかし、第 VIII (IX) 因子製剤の濃縮率が上がり、少量の輸注量で高用量の製剤投与が可能になった現在、血漿交換でインヒビターを低下させなくても、理論的には高用量の第 VIII (IX) 因子製剤による中和が可能である。プロテイン A 吸着カラムの使用が認められていないわが国では、バイパス療法に不応の場合のレスキューとして選択肢の1つになりうるものと思われる。

## 4. ITI 療法開始前のハイレスポンドー

ITIに関する国際研究も含め ITI の開始基準をインヒビター値が10 BU/ml未満としている施設が多い<sup>10)</sup>。そのため、ハイレスポンドーで ITI 療法を受けるために待機中の場合はインヒビターの上昇を避けるために、バイパス製剤の使用を勧めるガイドラインが多い<sup>3,4)</sup>。とくに aPCC によるインヒビター上昇の既往のある患者は rFVIIa 製剤の使用が推奨されている。

## 5. アレルギー反応の既往をもつ血友病 B インヒビター

英国のガイドラインでは、アナフィラキシーなど第 IX 因子に対するアレルギー反応の既往をもつ血友病 B インヒビターの場合は、rFVIIa 製剤の使用が勧められている<sup>3,10)</sup>。ただし、やむをえず第 IX 因子製剤を使用する際は、抗ヒスタミン薬やステロイド薬の前投与が必要とされている。

## 6. インヒビター保有中等症~軽症血友病 A

英国のガイドラインでは、軽症血友病 A 患者でインヒビターが発生した場合、酢酸デスマプレシン注 (DDAVP) が選択肢の1つに挙げられている<sup>3)</sup>。これは、中等症~軽症患者のもつ変異第 VIII 因子と製剤中の第 VIII 因子に対して発生したインヒビターが反応しない症例が適応となる。ただし、効果の予測がつきにくく、反復使用が困難なことから、ガイドラインでは軽度の出血時の使用に限定されている。

## 7. バイパス製剤の選択

海外のガイドラインをみると、rFVIIa 製剤と aPCC に優先順位を付けていないものが多い<sup>3)</sup>。唯一、オーストラリアのガイドラインには、「rFVIIa 製剤は安全性と効果の面でハイレスポンドー治療のファーストラインとしてベストオプションである」という記載や、「aPCC は止血の予測がつきにくく、血栓症の可能性があることから、致死性出血のファーストラインとして推奨されない」という記述がある<sup>3)</sup>。しかし、両者の優劣を証明した報告はなく、英国やイタリアのガイドラインでは、「有効性および易血栓性の違いについての明らかなエビデンスはない」としている<sup>3,4)</sup>。実際、関節内出血に対する両者



の有効性を比較した最近の研究 (Feiba NovoSeven Comparative study; FENOC) でも、治療後 12 時間までは一部の患者で有効性に差がみられたものの、概ね同等の有効性を有すると報告されている<sup>13)</sup>。そのため、実際の臨床現場では種々の要因によって使い分けられているのが現状である。例えば、過去の出血に対する製剤の有効性を参考にして患者個々で選択する場合や、rFVIIa 製剤は早期治療がより有効であるため、出血後の時間経過によって使い分けられている場合もある。また、rFVIIa 製剤は半減期が短いため、2~3 時間ごとに複数回の投与が必要となる場合が多い、とくに夜間の投与など患者側、医療者側の双方にとって不都合な状況では aPCC が選択される場合がある。それに対して、aPCC 使用による既往免疫反応を避けたい場合や、アレルギー反応の既往のある血友病 B インヒビター患者では、むしろ rFVIIa 製剤が優先される。さらに、血漿由来製剤カリコンピナント製剤かという観点において、患者や両親の希望も尊重しなければならない。また、長年の間、わが国では aPCC は連続 3 日以内の使用に限るという保険診療上の制約が両者の選択に大きく影響してきたが、血友病部会など各方面の働きかけにより、この制約は平成 20 年 4 月 1 日付で撤廃された。これにより、わが国でも欧米並みの自由度の高い製剤選択が可能になったことは喜ばしいことである。

#### IV. 治療法の実際

##### 1. aPCC の用法用量

多くのガイドラインでは aPCC の 1 回投与量は 50~100 U/kg と設定されており、1 日最大投与量は 200 U/kg を超えて使用しないことが明記されている (Table 3)。一方、前述のローマ会議では小手術で 50~75 U/kg を、中等度~大手術で 75~100 U/kg を 1 回投与量とし、

手術の内容によって差をつけている<sup>14)</sup> (Table 4)。さらに、最大投与量は 200 U/kg を超える量 (250 U/kg) の使用が設定されているが、致命的な状況においては短期間であれば、200 U/kg を超える高用量の使用でもリスクを上回る恩恵が得られるためと考えられる<sup>15,16)</sup>。ただし、これはあくまで欧米の血友病専門医による経験をもとにしたオピニオンであり、わが国の保険診療上、認められているものではない。一方、投与日数については、いずれのガイドラインでも具体的記述に乏しい。ローマ会議では中等度~大手術の場合、術後 1~5 日目は 8~12 時間ごととし、6~14 日目は 12 時間ごとの投与を推奨している (Table 4)<sup>17)</sup>。

##### 2. rFVIIa 製剤の用法用量

海外のガイドラインでは概ね 90~120  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の投与量が推奨されている (カナダのガイドラインは少し古いために、70~90  $\mu\text{g}/\text{kg}$  となっている)<sup>18)</sup> (Table 5)。近年、高用量単回投与が通常量の 3 回投与と同等に有効かつ安全であるとの報告<sup>19,20)</sup> が散見されるが、通常量投与とのすみ分けなど具体的な使用法が明らかでなく、ガイドラインではいまだ明確な位置づけがなされていない<sup>16)</sup>。投与日数については、ローマ会議では中等度~大手術の場合、術後 1 日目は 2 時間ごと、2 日目は 3 時間ごと、3~5 日目は 4 時間ごと、6~14 日目は 6 時間ごとの投与を推奨している (Table 4)<sup>17)</sup>。また、rFVIIa 製剤は生体内半減期が短いため、重度出血や手術時など頻回の投与が必要になる場合は、ボラス投与ではなく持続輸注が行われることがある<sup>16)</sup>。しかし、rFVIIa 製剤の持続輸注について、ガイドライン上、明らかな位置づけはなされておらず、オーストラリアのガイドラインで代替法として取り上げられているのみである<sup>16)</sup>。ただし、ローマ会議の声明では 15~50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /時間の速度での持続輸注も併記されている (Table 4)<sup>17)</sup>。

Table 3 Recommended dosage of aPCC on the overseas guidelines

	Minor bleeding	Major bleeding/Surgery
AHCDC Canada 2000 <sup>13)</sup>	50-100 U/kg every 12 h $\times$ 3-4 as necessary	50-100 U/kg every 12 h $\times$ 4
AICE Italy 2005 <sup>14)</sup>	50-100 U/kg every 8-24 h (Max 200 U/kg/day)	
UKHCDO UK 2006 <sup>15)</sup>	50-100 U/kg (Max 200 U/kg/day)	
AHMIC Australia 2006 <sup>16)</sup>	60-100 U/kg every 12 h (Max 200 U/kg/day)	

AHCDC: The Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada, AICE: The Italian Association of Haemophilia Centres, UKHCDO: The UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation, AHMIC: Australian Health Ministers' Advisory Council, aPCC: activated prothrombin complex concentrates.

**Table 4** Recommended dosages of aPCC and rFVIIa on the International Conference 'Inhibitor management strategies: Surgery' in Rome<sup>12)</sup>

		Procedure	Pre-op	Day 1-5	Day 6-14
aPCC (Max 250 U/kg daily)	Minor		50-75 U/kg	50-75 U/kg every 12-24 h 1-2 doses	
	Intermediate		75-100 U/kg	75-100 U/kg every 8-12 h	75-100 U/kg every 12 h
	Major				
rFVIIa	Bolus injections	Minor	90-120 µg/kg (Ped.120-150 µg/kg)	90-120 µg/kg every 2 h up to 4 doses every 3-6 h for 24 h	
		Intermediate	120 µg/kg	90-120 µg/kg every 2 h day 1, every 3 h day 2, every 4 h day 3-5	90-120 U/kg every 6 h
		Major	(Ped.150 µg/kg)		
	Continuous infusion	15-50 µg/kg/h	15-50 µg/kg/h	15-50 µg/kg/h	

aPCC: activated prothrombin complex concentrates, rFVIIa: recombinant activated factor VII concentrates, Ped: pediatric doses.

**Table 5** Recommended dosage of rFVIIa on the overseas guidelines

	Minor bleeding	Major bleeding/Surgery
AHDCDC Canada 2000 <sup>5)</sup>	70-90 µg/kg every 2 h × 3-4 as necessary	70-90 µg/kg every 2 h × 4-6 as necessary
AICE Italy 2005 <sup>6)</sup>	90-120 µg/kg	
UKHCDO UK 2006 <sup>3)</sup>	90 µg/kg	
AHMAC Australia 2006 <sup>4)</sup>	90 µg/kg ( pediatric doses of up to 200-250 µg/kg)	

AHDCDC: The Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada, AICE: The Italian Association of Haemophilia Centres, UKHCDO: The UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation, AHMAC: Australian Health Ministers' Advisory Council, rFVIIa: recombinant activated factor VII concentrates.

### 3. バイパス製剤と抗線溶薬の併用

海外のガイドラインでは aPCC と抗線溶薬の併用は血栓傾向が増強する恐れがあることから、原則禁止とされている<sup>3,4)</sup>。ただし、オーストラリアのガイドライン<sup>4)</sup>では、歯科手術の際に同時使用でなく引き続いて使用するのであれば可能であること、イタリアのガイドライン<sup>6)</sup>では、抗線溶薬の含嗽であれば併用が可能であることが記載されている。一方、多くのガイドラインで rFVIIa 製剤と抗線溶薬の併用が認められているが、血尿時もしくは血栓症や DIC を合併している場合は除くとされている<sup>3,4)</sup>。

### 4. 小児に対するバイパス療法

Teitel らは専門家によるコンセンサスとして、成人と小児のバイパス療法の違いについていくつかの点を指摘している<sup>10)</sup>。すなわち、①小児よりも成人のほうが血栓のリスクが高いこと、②血漿由来製剤未投与の小児では一般的にリコンビナント製剤のほうが好ましいこと、③成人に比べ小児では rFVIIa 製剤の半減期が短く、より高用量の投与が必要となること、④小児では免疫吸着療

法が施行しにくいこと、⑤言葉の表現がうまくできない幼児小児では痛みの評価がしにくいこと、⑥小児では再受傷しやすいために長めの予防治療を考慮する必要があることなどである。このうち、rFVIIa 製剤の小児投与量について、オーストラリアのガイドラインでは専門医の意見として、200~250 µg/kg まで増量することが可能としているが、その他のガイドラインでは小児に対する用量の設定はされていない<sup>3,4)</sup>。一方、ローマ会議では rFVIIa 製剤の術前投与量を小児の場合、小手術で 120~150 µg/kg、中等度~大手術で 150 µg/kg と少し高めに設定している (Table 4)<sup>12)</sup>。いずれにしても、rFVIIa 製剤の至適投与量については小児、成人も含め、さらなる検討が必要と思われる。

### 5. バイパス製剤のシーケンシャル療法

aPCC と rFVIIa 製剤の止血機序は異なると考えられており、いずれかの製剤の止血効果の乏しい時は他剤に変更すると止血効果が得られることがある<sup>30)</sup>。Schneiderman らは、aPCC もしくは rFVIIa 製剤の単独治療では効果のない出血に対して両者の併用が有効かつ安全であっ

たと報告している<sup>32,33</sup>。すなわち、aPCCを12時間ごとに投与し、その12時間の間にrFVIIa製剤を1~3回投与するというものである。ただし、aPCCとrFVIIa製剤の間隔は6時間、rFVIIa製剤とaPCCの間隔は2時間以上あけるものとしている。当然ながら、血栓のリスクが高くなるのが予測されるため、入院の上、診察や血栓症のモニタリングを毎日行うこと、抗線溶薬の併用は行わないことなどの注意が必要である。英国のガイドラインでは、「この方法は理論的には単独使用に比べ血栓傾向が強くなる恐れがあるが、致死的で不応性の出血の際には考慮される」と記載されている<sup>33</sup>。しかし、単剤使用との臨床比較試験が行われておらず、その適応や至適投与量、投与間隔、安全性など今後の検討課題は多い。

#### 6. バイパス製剤の定期輸注

インヒビターをもたない血友病患者に対する定期補充療法については一定のコンセンサスが得られており、関節障害の進展や重篤な出血を予防する効果など血友病患者のQOLの向上に役立っている<sup>34</sup>。一方、インヒビター患者にとっては反復する関節内出血を予防し、血友病性関節症の進展をいかに抑えるかは依然として大きな問題であり、バイパス製剤の定期輸注による出血予防が大いに期待されている。実際、海外を中心にバイパス製剤の定期輸注を行った報告がいくつかある<sup>35,36</sup>。最近、Konkleらは、rFVIIa製剤を3カ月間投与し、オンデマンド投与に比べ、出血頻度が有意に減少したと報告している<sup>35</sup>。しかし、その投与量やスケジュール、費用対効果の評価など未解決の部分も多く、海外のガイドラインでも明確な記載がないのが現状である。

#### 7. インヒビター中和療法

海外のガイドライン<sup>37,40</sup>では中和量に関する算定法の記載はないが、理論上の中和量(単位)は $40 \times \text{体重(kg)} \times ((100 - \text{ヘマトクリット値(\%)})/100) \times \text{インヒビター}$

値(BU/ml)である。ヘマトクリット値を50%と仮定すると、おおよそ $20 \times \text{体重(kg)} \times \text{インヒビター値(BU/ml)}$ となる<sup>41</sup>。5 BU/ml未満の低力価インヒビターが対象となるため、中和量は最大で100単位/kgとなる。実際の止血のためには中和量に追加の第VIII(IX)因子を加えた量の製剤を輸注することになる。カナダのガイドラインでは100 U/kgをボラス投与後、50~100 U/kgを1日2~3回投与とし、重度出血や手術時は持続輸注も選択肢の一つとしている<sup>37</sup>(Table 6)。一方、英国やイタリア、オーストラリアのガイドラインでは明確な投与量の記載はない<sup>38,40</sup>。なお、ハイレスポンダーで中和療法を行う際には、製剤投与4~7日後の既往免疫反応に留意し、適宜バイパス療法に切り替える必要がある。

また、使用する第VIII因子製剤については、第VIII因子単独製剤よりもvon Willebrand因子(von Willebrand factor; VWF)含有第VIII因子製剤のほうがより有効との報告がある<sup>39</sup>。これは一部の第VIII因子インヒビターはVWFの存在によって第VIII因子との結合が阻害されるためと考えられる。また、比較的古いカナダのガイドラインでは、ハイレスポンダーの治療時にブタ第VIII因子が選択肢の一つに挙げられている<sup>37</sup>。ブタ第VIII因子と交差反応性の低いインヒビター患者では有効性が高いとされるが、今ではブタパルボウイルス混入の問題で一般には使用されていない。現在、海外ではリコンビナントブタ第VIII因子の臨床試験が進行中である。

#### V. おわりに

インヒビター患者、とくにハイレスポンダー患者の重篤な出血もしくは手術時の止血治療は、専門的な知識と経験、そのうえ適切なモニタリングが可能な検査体制が必要とされ、血友病専門施設で行われることが望ましい。

Table 6 Recommended dosage of high dose FVIII/IX concentrates on the overseas guidelines

	Minor bleeding	Major bleeding/Surgery
AHDCDC Canada 2000 <sup>37</sup>	100 U/kg bolus, followed by 50-100 U/kg every 8-12 h	100 U/kg bolus, followed by 50-100 U/kg every 8-12 h or continuous infusion at 5-10 U/kg/h
AICE Italy 2005 <sup>40</sup>	The neutralizing dose (inhibitor level $\times$ plasma volume) + the incremental dose	
UKHCDO UK 2006 <sup>38</sup>	Higher than normal doses of FVIII	Very large dose of FVIII
AHMAC Australia 2006 <sup>41</sup>	There were no available studies with data on the effectiveness of high dose FVIII concentrates alone.	

AHDCDC: The Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada, AICE: The Italian Association of Haemophilia Centres, UKHCDO: The UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation, AHMAC: Australian Health Ministers' Advisory Council.

これは海外のガイドラインでも明記されている勧告である<sup>3)</sup>。しかし、わが国では専門施設のみで集約して血友病患者の診療を行っている訳ではなく、多くの施設で分散して診療が行われているのが現状である。そのため、適切な初期治療の重要性や専門施設へ紹介するタイミングなど一般医家が知っておくべきことも少なくない。また、インヒビター患者に対する止血治療は高血圧や高脂血症の治療と違い、大規模な無作為化比較試験が困難なことから、これまで十分なエビデンスの蓄積が行われてこなかった経緯がある。今後、製剤メーカーや専門医、関連学会の努力でエビデンスレベルの低い治療法についての再評価が必要であるが、現時点のエビデンスのみでの評価では、新旧製剤で偏重を来す可能性がある。そのため、わが国で作成中のガイドラインでは、最新の知見を基にしたエビデンスだけでなく、専門家の経験を基にしたオピニオンも十分に取り入れて、両者のバランスの取れたガイドライン作りを目指している。今後、わが国でも、近い将来、ガイドラインが公表され、バイパス止血療法の標準化が進むことが期待される。

#### 引用文献

- McMillan CW, Shapiro SS, Whitehurst D, et al: The natural history of factor VIII:C inhibitors in patients with hemophilia A: A national cooperative study. II. Observations on the initial development of factor VIII:C inhibitors. *Blood* **71**: 344-348, 1988
- Katz J: Prevalence of factor IX inhibitors among patients with haemophilia B: Results of a large-scale North American survey. *Haemophilia* **2**: 28-31, 1996
- The UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO): The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors. *Br J Haematol* **133**: 591-605, 2006
- The Italian Association of Haemophilia Centres (AICE): Italian guidelines for the diagnosis and treatment of patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* **11**: 611-619, 2005
- The Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada (AHCDC): Suggestions for the management of factor VIII inhibitors. *Haemophilia* **6**: 52-59, 2000
- Australian Health Ministers' Advisory Council (AHMAC): Evidence-based clinical practice guidelines for the use of recombinant and plasmin-derived FVIII and FIX products. <http://www.nba.gov.au>, 2006
- 田中一郎, 天野景裕, 瀧 正志, 他: わが国におけるインヒビター保有先天性血友病患者に対するバイパス止血療法の現状. *血栓止血誌* **18**: 627-639, 2007
- White GC 2nd, Rosendaal F, Aledort LM, et al: Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* **85**: 560, 2001
- Negrier C: Inhibitor to factor VIII, treatment of acute bleeds. *Textbook of Hemophilia*, Lee CA ed Blackwell Publishing Massachusetts 2005, 80-85
- DiMichele DM: Management of factor VIII inhibitors. *Int J Hematol* **83**: 119-125, 2006
- Kasper CK: Diagnosis and management of inhibitors to factor VIII and IX. *World Federation of Hemophilia (WFH)* 1-22, 2004
- Rodriguez-Merchan EC, Rocino A, Ewenstein B, et al: Consensus perspectives on surgery in haemophilia patients with inhibitors: Summary statement. *Haemophilia* **10**: 50-52, 2004
- Hay RCM: Inhibitor to factor VIII/IX, treatment of inhibitors-immune tolerance induction. *Textbook of Hemophilia*, Lee CA ed Blackwell Publishing Massachusetts 2005, 74-79
- Hay CR, Baglin TP, Collins PW, et al: The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: A guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization (UKHCDO). *Br J Haematol* **111**: 78-90, 2000
- Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, et al: A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor. *Blood* **109**: 546-551, 2007
- Teitel J, Berntorp E, Collins P, et al: A systematic approach to controlling problem bleeds in patients with severe congenital haemophilia A and high-titre inhibitors. *Haemophilia* **13**: 256-263, 2007
- Santagostino E, Mancuso ME, Rocino A, et al: A prospective randomized trial of high and standard dosages of recombinant factor VIIa for treatment of hemarthroses in hemophiliacs with inhibitors. *J Thromb Haemost* **4**: 367-371, 2006
- 白幡 聡, 嶋 緑倫, 岡 敏明, 他: 国内における遺伝子組換え活性化型凝固第VII因子製剤(注射用ノボセプン\*)の高用量単回投与に関する臨床研究第I相試験結果—安全性についての報告. *血栓止血誌* **18**: 614-618, 2007
- Schulman S: Safety, efficacy and lessons from continuous infusion with rFVIIa. *rFVIIa-CI Group*. *Haemophilia* **4**: 564-567, 1998
- Hayashi T, Tanaka I, Shima M, et al: Unresponsiveness to factor VIII inhibitor bypassing agents during hemostatic treatment for life-threatening massive bleeding in a patient with hemophilia A and a high responding inhibitor. *Haemophilia* **10**: 397-400, 2004
- Schneiderman J, Nugent DJ, Young G: Sequential therapy with activated prothrombin complex concentrate and recombinant factor VIIa in patients with severe haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* **10**: 347-351, 2004