

表 1 急性出血の補充療法

出血部位	補充療法	備考
1) 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 ⁽²⁾ 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。なお急性期に関節穿刺を行う場合には「各種処置・小手術」の項に従って補充療法を行う。
2) 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。腸関節出血 ⁽³⁾ は原則として入院加療とし、安静を図りつつ、12時間毎のボラス投与、または関節手術に準じて持続投与を行う。
3) 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。舌や舌小体、口唇小体の出血、口唇裂傷による出血の場合は目標ピーク因子レベルを40-60%とし、12-24時間毎に3-7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。 なお舌や舌小体、口唇小体の出血、口唇裂傷では流動食など柔らかい食事を心がけ、入院加療を考慮する。
4) 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。もしくは関節手術に準じて持続投与を行う。出血症状に応じて漸減・中止する。また原因の検索を行う。	消化管壁内血腫に対してもこの投与法に準じて行う。 入院にて行う。
5) 閉塞のおそれのある気道出血	消化管出血に準じて行う。	入院にて行う。
6) 皮下出血	原則不要であるが、大きな血腫や頸部、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。	気道圧迫のおそれがある場合は気道出血の補充療法に準じ、入院加療を考慮する。
7) 鼻出血	通常は無投与にて経過を観察する。局所処置とトラネキサム酸(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)の投与を行っても止血しない場合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。	重症の場合や、貧血が進行する場合は入院加療にて行う。
8) 肉眼的血尿	軽度の場合は安静臥床と多めの水分摂取(あるいは補液)を行い、また原因の検索を行う。改善しない場合は目標ピーク因子レベルを20-40%に、疼痛を伴う場合や血尿が遷延する場合は、40-60%を目標に、症状に応じて12-24時間毎に、1-3日間投与する。	トラネキサム酸の投与は禁忌である ⁽⁴⁾ 。
9) 骨折	症状に応じて目標トラフ因子レベルを80-100%として持続輸注を行うが、ピーク因子レベル100%を目標としてボラス投与を12時間毎に行う。1週間程度継続し、止血後は慎重に漸減・中止する。	上下肢の骨折では血腫によるコンパートメント症候群の発症に留意する。
10) 外傷	骨折の補充療法に準じる。治療経過に応じて追加投与を継続する。ただし、ごく軽微な切創では口腔内出血、皮下出血、鼻出血の投与に準じて行っても良い。	軽微な外傷以外は入院治療とする。
11) 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 ⁽⁵⁾ ボラス投与を12時間毎に行う。最低5-7日以上継続し、漸減・中止する。	入院治療とする。
12) 乳幼児の頭部打撲	程度に応じて、速やかに目標因子レベルを50-100%となるよう1回輸注する。必要に応じてその後CTスキャンなどの検査を行なう。検査で頭蓋内出血が否定された場合でも一両日中は経過観察を十分に行なう。	乳幼児の頭蓋内出血の初期は典型的な症状を呈することが少ないので注意を要する。

表2 手術・処置^{注6)}における補充療法

処置・手術	補充療法	備考
1)-1 歯科治療（抜歯、切開を伴わない場合）		原則無投与で経過を観察し、トラネキサム酸1回15-25mg/kgを1日2-3回の経口投与または1回10mg/kgを1日2-3回の静注を行う。
1)-2 歯科治療（抜歯、切開を伴う場合）	処置に応じて、目標ピーク因子レベルを20-80%から選択して、処置直前に1回投与する。治療経過に応じて12-24時間毎に1-3日間追加投与する。	トラネキサム酸1回15-25mg/kgを1日2-3回の経口投与または1回10mg/kgを1日2-3回の静注を併用する。
2) 理学療法前（術後のものを除く）	実施前に治療内容に応じて目標ピーク因子レベルを20-40%として1回投与する。定期補充療法を行なっている場合は、輸注日を理学療法の日に合わせて。	
3) 各種処置・小手術	表3に従う	内視鏡的硬化療法の際の投与は手術に準ずる。
4) 関節手術	トラフ因子レベル80-100%を目標とした持続輸注とし、5-10日間継続する。術後理学療法開始までの期間はピーク値100%を目標に12-24時間毎にボラス投与を行うが、減量して持続輸注を継続する。理学療法開始後は、経過に応じて目標ピーク因子レベル20-80%から選択して24時間毎もしくは3回/週投与を継続する。	
5) 開腹・開胸・開心・開頭などの全身麻酔下手術	トラフ因子レベル80-100%を目標とした持続輸注とし、5-10日間以上継続する。術後は全抜糸を目安にピーク値100%を目標に12-24時間毎にボラス投与を行うが、減量して持続輸注を継続し、経過に応じて漸減・中止する。	

注2) 初期の出血の自覚症状に気づかず、何らかの理学的所見が出現してから気づいた場合、もしくは何らかの理由で速やかな補充療法が行われなかった場合や頻繁に出血を繰り返すtarget jointに出血が連続して起こった場合などを「重症」とした。ただし、target jointにおける出血に対して単に追加投与を繰り返すのみでは問題の解決にならないことも多く、定期補充療法や整形外科的治療の必要性も考慮される。

注3) 腸腰筋出血における至適な投与方法については従来、80%以上のピーク因子レベルが目標とされることが多かったが、近年こうした濃厚な治療の必要性について検討が進んでいる。

注4) 血尿の際、トラネキサム酸を使用・併用すると尿管内に形成された血塊が溶けにくくなり、水腎症を来す可能性があるため一般的に禁忌とされている。

注5) ピーク値150-200%を超えるなど極端に過剰にならないように留意する。

注6) 血友病患者に対して比較的多く行われる歯科処置、整形外科的処置・手術においては、一般に圧迫や創面の縫合により止血が期待できない場合が多く、この点注意を要する。

表3 各種処置・小手術における目標因子レベル

	施行前・追加の目標ピーク因子レベル	追加投与方法
関節穿刺	20-40%目標	必要に応じて12-24時間後に1回
腰椎穿刺	40-80%目標	12-24時間毎 1-4日間
上部・下部消化管 内視鏡検査と生検	40-80%目標	生検等、観血処置を行った場合は必要に応じて12-24時間毎1-4日間
肝生検	40-80%目標	必要に応じて12-24時間毎 1-4日間
動脈穿刺、中心静脈カテーテル、 心臓カテーテル・血管造影など	処置の内容に応じて20-80%目標	必要に応じて12-24時間毎 1-7日間
結石超音波破砕術	40-80%目標	12-24時間毎 1-2日間

4. 凝固因子製剤持続輸注の方法

血友病患者が手術・処置を受ける際にしばしば用いられる方法であり、凝固因子活性を一定期間、一定レベルに維持する、すなわちトラフ値を一定に保つことを目的として行う。ボラス投与（BI）と持続投与（または持続輸注、以下CI）で同じトラフ値を保つように用量調節した数種類の比較研究において第VIII因子必要量、トラフレベル、輸血量、Hb低下等についてCIの有効性が認められている（表4）。本用法は我が国や、欧米において広く行われており、規模の大きい手術ではCIによりBIでは達成困難であるトラフ値を100%に保つことが広く行われ^{12)~20)}、血友病患者の外科手術・処置の安全性は飛躍的に向上している。この用法は一定の科学的根拠が得られており（表4）、また製剤の使用量を少なくすることができる点においてすぐれており、凝固因子活性を一定期間、一定レベルに維持する方法として推奨される。しかし、使用には専門的な知識を必要とするので、できるだけ血友病専門医の指導のもとに行うことが望ましい。

具体的には、まず目標とするレベルを得るために必要な製剤量をボラスで1回輸注後、各製剤のクリアランス値（ml/kg/h）を指標に、シリンジポンプなどを用いて持続輸注する。なお、製剤に対する生理食塩水等の添加は極く最小限度にとどめ、輸液ルートの最も患者に近い部位に接続するなどの工夫を行う。輸注速度の計算は以下の式による。

$$\text{輸注速度 (U/kg/h)} = \text{クリアランス (ml/kg/h)} \times \text{目標因子レベル (U/ml)}$$

クリアランス値は厳密には製剤毎に異なるが、第VIII因子では2.4-3.4ml/kg/hの範囲、第IX因子では3.8-4.3ml/kg/hの範囲とされており²¹⁾、一般的には使用製剤バイアルの単位数も考慮して、血漿由来または遺伝子組換えによる第VIII因子では3-4U/kg/h、血漿由来第IX因

表 4 血友病患者の手術時におけるポーラス輸注 (BI) と持続輸注 (CI) の比較

著者 発行年	エビデンスレベルと 研究のクオリティ	患者背景	投与方法 (症例数)	エンドポイント	結果	有意差	文脚 (本文参照)
Babrova 2000	Level III, non-randomized prospective, open, controlled	Severe haemophilia A, major surgery.	CI, dose adjusted daily to desired level (25) BI, adjusted to keep troughs same as minimum on CI (18)	Factor requirement	-31-36%	P<0.01	12
				Trough FVIII levels	+42%	P<0.01	
Schulman 1999	Level III, Prospective with historical controls.	Haemophilia B with total hip or knee replacement surgery.	CI, dose adjusted daily to desired level (4) BI, adjusted to keep troughs at desired level (12)	Blood transfusions	-12-39%	P<0.01	13
				Hb Reduction	-48%	P<0.05	
Birlingmaier 2006	Level III, non-randomized prospective, open, controlled	Haemophilia A, major surgery. Controls matched for severity of haemophilia and type of surgery.	CI to keep 60-100% BI, to keep 60-100% (trough)	Factor requirement	-31%	P=0.006	14
				hemostasis	same		
				Blood transfusions	same		
Heithway 1984	Level IV, Prospective, controlled.	Severe haemophilia A, surgery (nine of 13 were synovectomies)	CI, dose adjusted daily to keep 50% (7) BI, adjusted to keep 30-40% troughs (6)	Factor requirement (IU kg ⁻¹ 24 h ¹)	-5%	15	
				Trough FVIII levels	+43%		
Martinowitz 1992	Level IV, Prospective with historical controls.	Haemophilia A, major surgery. Controls matched for severity of haemophilia and type of surgery.	CI, dose adjusted daily to desired level (7) BI, adjusted to keep troughs same as minimum on CI (10)	Bleeding complications	0 vs 0	(95%CI : -44-11%)	16
				Factor requirement (IU kg ⁻¹ week ⁻¹ or total dose)	-27%		
Campbell 1998	Level IV, Retrospective with historical controls.	Severe, moderate or mild haemophilia A, major orthopaedic surgery.	CI, dose adjusted daily to desired level (10) BI (8)	Trough FVIII levels	-17%	17	
				Total factor requirement, (IU)	-46%		
Tagariello 1999	Level IV, Prospective with historical controls.	Haemophilia A (+ 1 B) and surgery. Controls matched for severity of haemophilia and type of surgery.	CI without dose adjustments (15) BI (number not specified)	FVIII level day1 (IU ml ⁻¹)	+52%	18	
				Bleeding complications	1 vs 7		

エビデンスレベルの定義は診療ガイドラインの作成の手順 ver. 4.3 (<http://minds.icqhc.or.jp/st/svc/115.aspx>) に従った。

文献 19 を元に一部改変

子では4-5U/kg/h程度の速度が選択される^{注7)}。しかし、報告されている第VIII因子のクリアランスは個人差が大きいこと(1.8-6ml/kg/h)、第VIII因子のクリアランスは投与を継続するにつれ徐々に少なくなることが知られていること¹⁶⁾²⁰⁾などから、これらの投与速度はあくまでも目安であり、実際の投与にあたっては適宜血中因子レベルをモニタリングしながら投与量を調節するべきである。また、術中出血量が多い場合、結果的に分布容積(V_d)が一過性に著しく上昇し、トラフレベルが低下することがあることから、出血量に応じてボラス投与で補正するなどの措置が必要となる場合がある。

多くの施設においてはその都度第VIII因子または第IX因子活性を直ちに測定することは現実的でないので、運用においては最初のボラス輸注直後に80-100%の因子活性が得られたときのAPTTを基準にモニタリングするなどの工夫を行うと良い。

注7) わが国ではまだ発売されていないが、遺伝子組換え第IX因子製剤の場合は8.4ml/kg/hとやや高いことが報告されている。

5. 我が国で血友病に対して使用可能な凝固因子製剤

2008年7月現在我が国で使用可能な凝固因子製剤を表5にまとめた²²⁾。

表5 日本国内で使用可能な凝固因子製剤：2008年7月現在

① 血液凝固第VIII因子製剤

製剤名	血漿由来第VIII因子製剤		遺伝子組換え第VIII因子製剤	
	クロスエイトM®	コンファクト®F	コージネイト®FS バイオセット	アドベイト®
製造/販売	日本赤十字社	化学及血清療法研究所/ 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(10ml) 500単位(10ml) 1,000単位(10ml)	250単位(10ml) 500単位(20ml) 1,000単位(40ml)	250単位(2.5ml) 500単位(2.5ml) 1,000単位(2.5ml)	250単位(5ml) 500単位(5ml) 1,000単位(5ml)
フォンヴィレ ブランド因子 (VWF)の含有	-	あり*	-	-

* 国内標準物質の変更に伴い、バイエルあたりに含まれる蛋白質量が2008年より増量されたことに伴い、約60単位(VWF:RCO)/mLのVWFを含んでいる。

◎ 血液凝固第 IX 因子製剤

製剤名	血漿由来第 IX 因子製剤		血漿由来第 IX 因子複合体製剤
	ノバクト®M	クリスマシン®-M	PPSB®-HT「ニチャク」
製造/販売	化学及血清療法研究所/ アステラス製薬株式会社	ベネシス/田辺三菱株式会社	日本製薬株式会社
原材料 または由来細胞	国内献血血漿	国内献血血漿	200 単位 (10ml) 500 単位 (25ml)
規格 (溶解液量)	250 単位 (5ml) 500 単位 (10ml) 1,000 単位 (20ml)	400 単位 (4ml) 1,000 単位 (10ml)	国内献血血漿
第 IX 因子以外の 凝固因子の含量 (単位/ml)	-	-	II: 23-33, VII: 20-24, X: 25-31

6. DDAVP (酢酸デスマプレシン, デスマプレシン注®) の使用

中等症と軽症の血友病 A の軽～中等度の出血には、DDAVP を第 1 選択とする。0.2-0.4 μg/kg を 20ml の生理食塩水に混和し、10-20 分かけ緩徐に静注する。ただし、本治療法は繰り返し投与すると効果が減弱するので、重度の出血症状ないしは大手術の際は第 VIII 因子製剤の投与をためらってはならない。また、得られる第 VIII 因子レベル上昇効果については個人差が大きいため、あらかじめ投与試験を行って上昇効果を確認しておくことが望ましい。重症血友病 A と血友病 B に対して効果はない。

なお、本剤の投与にあたっては、その副作用を十分理解し、特に 2 歳以下の小児の場合は水中毒に、高血圧や動脈硬化を有する患者の場合は血圧上昇に十分注意して投与する。

文献

- 1) 瀧正志 血友病予防投与の現状 日本血栓止血学会誌 13 : 109-113, 2002.
- 2) Nilsson IM, Berntorp E, Lofqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med* 232 : 25-32, 1992.
- 3) Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, Ingram JD, Manco-Johnson ML, Funk S, Jacobson L, Valentino LA, Hoots WK, Buchanan GR, DiMichele D, Recht M, Brown D, Leissing C, Bleak S, Cohen A, Mathew P, Matsunaga A, Medeiros D, Nugent D, Thomas GA, Thompson AA, McRedmond K, Soucie JM, Austin H, Evatt BL. Prophylaxis versus Episodic Treatment to Prevent Joint Disease in Boys with Severe Hemophilia. *N Engl J Med* 357 : 535-544, 2007.
- 4) 厚生省血液研究事業昭和56年度研究報告集. 血液凝固因子及び血液凝固阻害物質に関する研究; 1981.
- 5) Gill JC, Montgomery RR. Principle of therapy for hemostasis factor deficiencies. In : Nathan DG, Oski FA, editors. *Hematology of infancy and childhood*. 3 ed. Philadelphia : W. B. Saunders p.1796-1818, 2003.
- 6) Guidelines for the management of hemophilia. Montreal : World Federation of Hemophilia; 2005.
- 7) Hemophilia of Georgia usa. Protocols for the treatment of haemophilia and von Willebrand Disease. *Haemophilia* 6 : 84-93, 2000.
- 8) 嶋緑倫, 吉岡章 先天性凝固障害-血友病. 浅野茂隆, 池田康夫, 内山 卓 編 三輪 血液病学 東京都 : 文光堂 p.1686-1730, 2006.
- 9) 日笠聡, 新井盛夫, 嶋緑倫, 白幡聡, 高田昇, 高松純樹, 瀧正志, 花房秀次, 福武勝幸, 三間屋純一, 吉岡章 血友病在宅自己注射療法の基本ガイドライン (2003年版) 日本血栓止血学会誌 14 : 350-35, 2003.
- 10) 福武勝幸, 天野景裕 血友病教育プログラム2003 ホームインフュージョンマニュアル, 東京都 : バクスター; 2003.
- 11) 吉岡章 ヘモフィリア治療の最前線 血友病の診断と治療 東京都 : 医科学出版; 2002.
- 12) Batorova A, Martinowitz U. Intermittent injections vs. continuous infusion of factor VIII in haemophilia patients undergoing major surgery. *Br J Haematol* 110 : 715-20, 2000.
- 13) Schulman S, Wallensten R, White B, Smith OP. Efficacy of a high purity, chemically treated and nanofiltered factor IX concentrate for continuous infusion in haemophilia patients undergoing surgery. *Haemophilia* 5 : 96-100, 1999.
- 14) Bidlingmaier C, Deml MM, Kurnik K. Continuous infusion of factor concentrates in children with haemophilia A in comparison with bolus injections. *Haemophilia* 12 : 212-217, 2006.
- 15) Hathaway WE, Christian MJ, Clarke SL, Hasiba U. Comparison of continuous and intermittent Factor VIII concentrate therapy in hemophilia A. *Am J Hematol* 17 : 85-8, 1984.
- 16) Martinowitz U, Schulman S, Gitel S, Horozowski H, Heim M, Varon D. Adjusted dose continuous infusion of factor VIII in patients with haemophilia A. *Br J Haematol* 82 : 729-34, 1992.
- 17) Campbell PJ, Rickard KA. Continuous and intermittent infusion of coagulation factor concentrates in patients undergoing surgery : a single centre Australian experience. *Aust N Z J Med* 28 : 440-5, 1998.
- 18) Tagariello G, Davoli PG, Gajo GB, De Biasi E, Risato R, Baggio R, Traldi A. Safety

and efficacy of high-purity concentrates in haemophilic patients undergoing surgery by continuous infusion. *Haemophilia* 5 : 426-30, 1999.

- 19) Schulman S. Continuous infusion. *Haemophilia* 9 : 368-75, 2003.
- 20) 竹谷英之, 梶原真清恵. 血友病A患者に対する人工関節置換術時の第VIII因子製剤の持続輸注. *日本血栓止血学会誌* 17 : 47-54, 2006.
- 21) Bjorkman S, Berntorp EE. Pharmacokinetics. In : Lee C, Berntorp E, HOOTS K, editors. *Textbook of Hemophilia* : Blackwell p.106-111, 2005.
- 22) 鈴木隆史, 松下正, 堀越泰雄, 福武勝幸, 嶋緑倫, 白幡聡, 吉岡章. 日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会報告: 血友病製剤2007年度版(改訂版)血栓止血誌 投稿中

インヒビター保有 先天性血友病患者に対する 止血治療ガイドライン

日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会

 日本血栓止血学会

<http://www.jsth.org>

日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会

田中一郎^{*1}、天野景裕^{*2}、瀧 正志^{*3}、岡 敏明^{*4}、酒井道生^{*5}、白幡 聡^{*5}、高田 昇^{*6}、
高松純樹^{*7}、竹谷英之^{*8}、花房秀次^{*9}、日笠 聡^{*10}、福武勝幸^{*2}、藤井輝久^{*6}、松下 正^{*11}、
三間屋純一^{*12}、吉岡 章^{*1,†}、嶋 緑倫^{*1,††}。

^{*1} 奈良県立医科大学小児科

^{*2} 東京医科大学臨床検査医学科

^{*3} 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院小児科

^{*4} 札幌徳洲会病院小児科

^{*5} 産業医科大学小児科

^{*6} 広島大学病院輸血部

^{*7} 名古屋大学医学部附属病院輸血部

^{*8} 東京大学医科学研究所附属病院関節外科

^{*9} 荻窪病院血液科

^{*10} 兵庫医科大学血液内科

^{*11} 名古屋大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学

^{*12} 静岡県立こども病院血液腫瘍科

† 日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会担当理事

†† 日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会部会長

Contents

1. はじめに	3
2. ガイドライン作成の方法	3
3. 用語の定義	4
4. 製剤の選択	5
5. 治療法の実際	9
6. 止血モニタリング検査	11
7. 安全性	12
8. おわりに	12
文献	18

1. はじめに

先天性血友病A患者に反復して第VIII因子製剤を輸注した結果、第VIII因子に対する同種抗体（インヒビター）が発生することがある¹⁾。その有病率は海外では3.6-21%²⁾³⁾、わが国では4.8-6.5%⁴⁾⁵⁾と報告されているが、過去に治療歴のない患者（Previously untreated patients：PUPs）におけるインヒビター発生率は重症型では21-32%と報告されている⁶⁾⁻¹⁰⁾。一方、先天性血友病B患者でも第IX因子製剤を反復輸注後、一部の患者で第IX因子に対するインヒビターが発生する。その有病率は海外で1.5-2.7%（重症型では9%）¹¹⁾¹²⁾、わが国では3.5-5.2%⁴⁾⁵⁾と報告されている。一旦、インヒビターが出現すると通常の凝固因子製剤の止血効果は著しく低下し、治療法の変更を余儀なくされるため、血友病診療上、重大な問題となる。

一般に、インヒビター保有患者の急性出血もしくは手術時の治療としてインヒビターにより失活を受ける第VIII（IX）因子を経由せずに迂回して止血させるバイパス止血療法と血漿中に存在するインヒビターを中和し、さらに止血レベルに達する高用量の第VIII（IX）因子製剤を投与する中和療法とがある¹³⁾⁻¹⁵⁾。一方、急性出血時以外の治療としてはインヒビターの消失を目的とした免疫寛容導入（Immune Tolerance Induction：ITI）療法がある（表1）。このうち、本ガイドラインは主としてインヒビターを保有する先天性血友病患者の急性出血や手術時の止血療法に焦点を絞ったものであり、ITI療法および後天性血友病の治療については言及していない。なお、インヒビター保有患者に対する家庭治療については日本血栓止血学会ホームページにある血友病在宅自己注射療法の基本ガイドライン（<http://www.jstth.org/02indices/gaku1-3.php>）を参照していただきたい。

表1 インヒビター保有血友病患者に対する治療

急性出血時もしくは手術時の止血療法	非出血時におけるインヒビター消失を目的とした治療
<ul style="list-style-type: none"> ・バイパス止血療法 ・インヒビター中和療法 	<ul style="list-style-type: none"> ・免疫寛容導入（Immune Tolerance Induction：ITI）療法

2. ガイドライン作成の方法

日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会のメンバーが中心となり、血友病専門医のオピニオンに加え、国内外の関連論文のエビデンスを基にしたガイドラインを作成した¹⁶⁾⁻⁵⁹⁾。エビデンスレベルとそれに基づいた勧告のグレードは The UK Haemophilia Centre Doctors' Organization（UKHCDO）や The Italian Association of Haemophilia Centres（AICE）のイ

ンヒビター診療ガイドラインが採用している Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) (現 Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)) の定義に従った¹⁷⁾¹⁸⁾⁶⁰⁾ (表2)。なお、ガイドラインの内容は今後のエビデンスの集積や新規治療法の出現により変わらうるものであり、本ガイドラインも3年後を目途に改訂される予定である。

表2 エビデンスレベルおよびそれに基づいた勧告のグレード

勧告のグレード	エビデンスレベル	研究デザイン
A	1a	複数の無作為化比較研究のメタアナリシス
	1b	少なくとも一つの無作為化比較研究
B	2a	少なくとも一つのよくデザインされた比較研究 (非無作為化)
	2b	少なくとも一つのよくデザインされた準実験的研究
	3	よくデザインされた非実験的記述研究 (比較・相関・症例研究)
C	4	専門家の報告・意見・臨床経験

(Agency for Healthcare Policy and Research (AHCPR) 1992⁶⁰⁾)

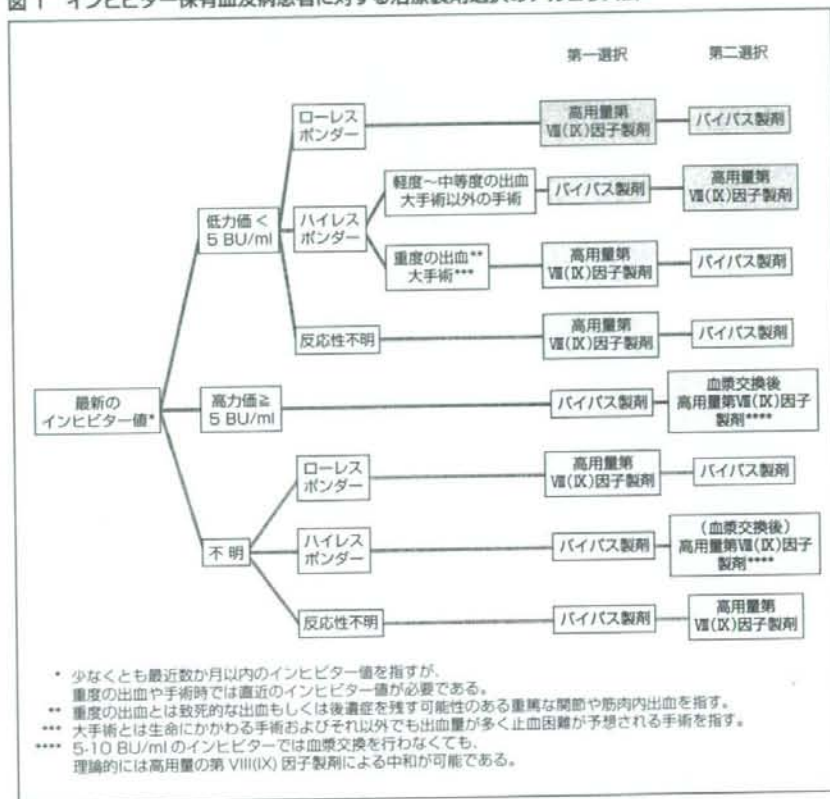
3. 用語の定義

国際血栓止血学会 (The International Society on Thrombosis and Haemostasis: ISTH) 学術標準化委員会 (The Scientific and Standardization Committee: SSC) の Factor VIII and Factor IX 小委員会の勧告⁶¹⁾ に従い、インヒビターの反応性は第 VIII (IX) 因子製剤輸注に対する既往免疫反応 (anamnestic response) によって、5Bethesda 単位 (BU)/ml を境として分類する。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 5BU/ml 未満であるものをローレスポンドー (low responder) とし、一度でも 5BU/ml 以上となったものを ハイレスポンドー (high responder) とする⁶¹⁾ (エビデンス: Grade C, Level IV)。なお、勧告では明確な記載はないが、本ガイドラインでは 5BU/ml をハイレスポンドーに含めることとする。また、インヒビター力価についてもインヒビターの反応性の分類に準じて、5BU/ml 未満を低力価インヒビター、5BU/ml 以上を高力価インヒビターとする。

なお、本ガイドラインにおけるバイパス製剤とは活性化型プロトロンビン複合体製剤 (activated prothrombin complex concentrates: aPCC) もしくは遺伝子組換え活性化型凝固第 VII 因子 (recombinant activated factor VII: rFVIIa) 製剤を指す。また、重度の出血とは致死的な出血もしくは後遺症を残す可能性のある重篤な関節や筋肉内出血を意味し、大手術とは生命にかかわる手術およびそれ以外でも出血量が多く、止血困難が予測される手術を指すこととする。

4. 製剤の選択 (図1)

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



急性出血または手術時の製剤選択にあたっては、①出血の重症度もしくは手術の内容、②最新のインヒビター値、③インヒビターの反応性の3点が基本となるが、最終的には安全性や経済性を含めて総合的に判断されるべきものである。当然、適切な製剤選択を行うためには、普段から定期的なインヒビター検査を行い、最新のインヒビター値を知っておくことが重要である。軽度～中等度の出血であれば過去数か月以内のインヒビター値をもとにした製剤選択が可能であるが、重度の出血や手術時は直ちにインヒビターの測定を行い、直近のインヒビター値をもとに製剤を選択すべきである。表3にわが国でインヒビター治療に使用しうる製剤を示す⁶²⁾。なお、末尾に補足資料として治療製剤の有効性に関するエビデンスをまとめた表を示す(表6-10)。

表3 わが国におけるインヒビター治療製剤

治療法	種類	製剤名	製造/販売会社	規格(溶解液量)
バイパス止血療法	血漿由来活性型プロトロンビン複合体製剤 (aPCC)	ファイバ®	バクスター株式会社	500 単位 (10 ml) 1,000 単位 (20 ml)
	遺伝子組換え活性型凝固第 VII 因子 (FVIIa) 製剤	ノボセプン®	ノボノルディスクファーマ株式会社	1.2 mg (2.2 ml) 4.8 mg (8.5 ml)
インヒビター中和療法	血漿由来第 VIII 因子製剤	クロスエイト M®	日本赤十字社	250 単位 (10 ml) 500 単位 (10 ml) 1,000 単位 (10 ml)
	遺伝子組換え型第 VIII 因子製剤	コーシネイト®FS バイオセット	バイエル薬品株式会社	250 単位 (2.5 ml) 500 単位 (2.5 ml) 1,000 単位 (2.5 ml)
		アドベイト®	バクスター株式会社	250 単位 (5 ml) 500 単位 (5 ml) 1,000 単位 (5 ml)
	血漿由来第 VIII 因子/VWF 複合体製剤	コンファクト®F	化学及血清療法研究所/ アステラス製薬株式会社	250 単位 (10 ml) 500 単位 (20 ml) 1,000 単位 (40 ml)
	血漿由来第 IX 因子製剤	クリスマシン®-M	ベネシス/ 田辺三菱製薬株式会社	400 単位 (4 ml) 1,000 単位 (10 ml)
		ノバクト®M	化学及血清療法研究所/ アステラス製薬株式会社	250 単位 (5 ml) 500 単位 (10 ml) 1,000 単位 (20 ml)

VWF: von Willebrand 因子

(1) 最新のインヒビター値が5BU/ml未満 (低力価インヒビター)

i) ローレスポonder

出血の重症度および手術の内容にかかわらず高用量の第 VIII (IX) 因子製剤による中和療法を第一選択とする (第 VIII 因子製剤の有効性は Grade B, Level III, 第 IX 因子製剤の有効性は Grade C, Level IV)。十分な効果の見られない時は、バイパス製剤を使用する (aPCC の有効性は血友病 A インヒビターの軽度~中等度出血時は Grade A, Level Ib で、他は Grade B, Level III, rFVIIa 製剤の有効性は重度出血時は Grade B, Level III で、他は Grade A, Level Ib)。

ii) ハイレスポonder

軽度~中等度の出血または大手術以外の手術時にはバイパス製剤を第一選択とする (aPCC の有効性は血友病 A インヒビターの軽度~中等度出血のみ Grade A, Level Ib で、他は Grade B, Level III, rFVIIa 製剤の有効性は Grade A, Level Ib)。将来の ITI 療法や重度の出血、大手術時に備えて、インヒビターの上昇が予想される第 VIII (IX) 因子製剤は第一選択としない。ただし、バイパス製剤の効果が不十分な時は、高用量の第 VIII (IX) 因子製剤による中和療法を行う (第 VIII 因子製剤の有効性は Grade B, Level III, 第 IX 因子製剤の有効性は Grade C, Level IV)。

一方、重度の出血または大手術時は高用量の第 VIII (IX) 因子製剤による中和療法を第一選択とする (第 VIII 因子製剤の有効性は Grade B, Level III, 第 IX 因子製剤の有効性は Grade C, Level IV)。しかし、第 VIII (IX) 因子製剤投与4-7日後にイ

ンヒビターの上昇（既往免疫反応）が予想されるため、第VIII（IX）因子活性や活性化部分トロンボプラスチン時間（activated partial thromboplastin time：aPTT）によるモニタリングを適宜行い、タイミングを逸することなくバイパス製剤へ変更する必要がある（aPCCの有効性はGrade B, Level III, rFVIIa製剤の有効性は重度の出血ではGrade B, Level IIIで手術時はGrade A, Level Ib）。

iii) インヒビターの反応性が不明な場合

新規に5BU/ml未満の低力価インヒビターが検出された場合など、第VIII（IX）因子製剤に対するインヒビターの反応性が不明な場合が想定される。この場合、一過性インヒビターの可能性も考慮し、原則として高用量第VIII（IX）因子製剤による治療を第一選択とする。その後、インヒビターが5BU/ml未満にとどまり、中和療法による止血効果が観察された場合は第VIII（IX）因子製剤による治療を継続し、5BU/ml以上となる場合はハイレスポンダーの治療に移行する。

(2) 最新のインヒビター値が5BU/ml以上（高力価インヒビター）

出血の重症度および手術の内容にかかわらずバイパス製剤を使用する（aPCCの有効性は血友病Aインヒビターの軽度～中等度出血時はGrade A, Level Ibで、他はGrade B, Level III, rFVIIa製剤の有効性は重度出血時はGrade B, Level IIIで、他はGrade A, Level Ib）。重度の出血や大手術時にバイパス製剤の効果の乏しいときは血漿交換によりインヒビター力価を低下させてから高用量の第VIII（IX）因子製剤による中和療法を行う（第VIII因子製剤の有効性はGrade B, Level III, 第IX因子製剤の有効性はGrade C, Level IV）。ただし、5-10 BU/mlのインヒビターでは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り、選択肢の一つとして考慮する。なお、欧米で使用されているプロテインA結合セファロース（Immunosorba, Excorim）やプロテインA結合シリカマトリックス（ProSORba, Imre）による免疫吸着カラムはわが国では認可されていない。

このように、ハイレスポンダーの重度の出血や手術時の止血管理はインヒビター値に関わらず、困難が予想されるため、血友病の診療体制の整った施設で行うべきである（Grade C, Level IV）。

(3) 最新のインヒビター値が不明な場合

i) ローレスポンダー

過去のインヒビター値をもとに、第一選択として高用量の第VIII（IX）因子製剤による中和療法を行う（第VIII因子製剤の有効性はGrade B, Level III, 第IX因子製剤の有効性はGrade C, Level IV）が、ローレスポンダーからハイレスポンダーへの移行例もみられることに留意し、十分な効果の見られない時はインヒビター測定を行うとともにバイパス製剤を使用する。

ii) ハイレスポンダー

第一選択としてバイパス製剤を使用する（aPCCの有効性は血友病Aインヒビター

の軽度～中等度出血時はGrade A, Level Ibで、他はGrade B, Level III, rFVIIa製剤の有効性は重度出血時はGrade B, Level IIIで、他はGrade A, Level Ib)。重度の出血や大手術の場合、直ちにインヒビター測定を行い、インヒビター値が低力価であると判明すれば、高用量の第VIII (IX) 因子製剤による中和療法を考慮する。

iii) インヒビターの反応性が不明な場合

通常量の補充療法に対する止血効果が乏しく、新規にインヒビターが発生したことが強く疑われるが、インヒビター値が不明である場合が想定される。このような場合、まず、インヒビター値測定用の採血を行った上で、バイパス製剤による治療を開始し、インヒビター値が判明した時点で高力価であればそのままバイパス療法を継続し、低力価であれば中和療法に変更する。中和療法に変更後、インヒビター値が5BU/ml未満のままで止血効果が観察されれば中和療法を継続し、5BU/ml以上に上昇すれば、再びバイパス療法に変更する。

(4) 特殊な例での製剤選択

i) ITI療法開始前後のハイレスポンダー

ハイレスポンダーで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が勧められる。とくにaPCCによるインヒビター上昇⁶³⁾の既往のある患者はrFVIIa製剤の使用が推奨される (Grade C, Level IV)。なお、ITI療法中の出血時もこれに準ずるが、インヒビターが5BU/ml未満まで低下し、高用量第VIII (IX) 因子製剤により止血レベルに達する第VIII (IX) 因子活性が得られることが確認されている場合は追加の第VIII (IX) 因子製剤の輸注を行うことも可能である。

ii) アレルギー反応の既往のあるインヒビター保有血友病B

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持つ血友病Bインヒビターの場合は、rFVIIa製剤の使用が勧められる (Grade B, Level III)。重度の出血もしくは大手術時は第IX因子製剤の使用も考慮されるが、その場合は抗ヒスタミン薬やステロイド薬の前投与が必要となる⁶⁴⁾。

iii) インヒビター保有中等症および軽症血友病A

中等症および軽症血友病A患者でインヒビターが発生した場合、自己の変異第VIII因子とインヒビターが反応せず、第VIII因子活性とインヒビターが共存することがある⁶⁵⁾。このケースでは酢酸デスマプレシン注 (DDAVP) を使用 (0.2-0.4 μg/kg) すると、内因性第VIII因子が放出され、止血可能なレベルにまで第VIII因子活性が上昇することがあるので、事前にDDAVPの投与試験を行うとよい。しかし、効果の予測がつきにくく、反復使用が困難なことから、軽度の出血時に限られる (Grade C, Level IV)。DDAVPの効果の乏しい場合や重度の出血、手術時は前述のアルゴリズムに準じた治療を行う。

(5) バイパス製剤の選択

aPCCとrFVIIa製剤の止血効果の優劣に関する十分なエビデンスがないため、両者の特性を十分に考慮した上でいずれかを選択する必要がある¹⁷⁾¹⁸⁾⁶⁶⁾。すなわち、①過去の出血に対する製剤の有効性、②出血後の時間経過、③半減期の差、④血漿由来製剤カリコンピナント製剤か、⑤aPCCによるインヒビター上昇の可能性、⑥患者や両親の希望などである。また、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¹⁷⁾⁶⁷⁾。一般に、rFVIIa製剤の投与後、aPCCの輸注までは少なくとも3-6時間を、aPCCの投与後、rFVIIa製剤の輸注までは少なくとも6-12時間の間隔をそれぞれあける必要がある(Grade C, Level IV)¹⁸⁾。最近、aPCCもしくはrFVIIa製剤の単独治療で効果のない出血に対して両製剤を併用した治療を行い、有効かつ安全であったとの報告⁶⁸⁾⁶⁹⁾があるが、バイパス製剤の運用時は血栓マーカー検査によるモニタリングが必須である。

5. 治療法の実際

(1) aPCC (表4)

通常、ファイバ®(バクスター)50-100単位/kgを8-12時間毎に緩徐に静注もしくは点滴静注するが、1日最大投与量は200単位/kgを越えて使用しない⁷⁰⁾(Grade B, Level III)。軽度～中等度の出血では1-2回/日の投与を1-3日間行えば、十分な止血が得られることが多い。一方、重篤な出血や大手術時には2-3回/日の投与を1-2週間行う。なお、これまでわが国の保険診療上では、aPCCの使用は連続3日以内に限られていたが、平成20年4月1日付でその制限が撤廃された。また、添付文書上、aPCCとトラネキサム酸とは併用注意であり、少なくとも同時使用は行わない¹⁷⁾¹⁹⁾。具体的には、aPCCの静注後、トラネキサム酸の使用まで少なくとも6-12時間をあける必要がある。一方、トラネキサム酸の静注後は少なくとも2-3時間を、内服後は6-8時間をあけてaPCCを使用する必要がある(Grade C, Level IV)。また、aPCC中には第IX因子とともに微量の第VIII因子フラグメントが混在しており、血友病Bインヒビターのみならず、血友病Aインヒビターの一部では輸注後にインヒビターが上昇(既往免疫反応)することがある⁶³⁾。なお、aPCCの定期投与で出血予防を行った海外の報告⁷¹⁾⁷³⁾があるが、その有効性ならびに安全性については一定の見解が得られていない。

(2) rFVIIa製剤 (表4)

ノボセプン®(ノボノルディスクファーマ)90-120 μ g/kgを2-3時間毎に十分な止血が得られるまで投与する。小児では半減期が短いため、2時間毎の投与間隔が推奨される⁷⁴⁾(Grade A, Level Ib)。また、出血後可及的早期の投与がより有効である⁴²⁾⁴⁶⁾(Grade B,

Level III)、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。重篤な出血や大手術時は2時間毎の投与を1-2日間行い、以後は、例えば3, 4, 6, 8, 12時間毎というように徐々に投与間隔をのびしながら漸減する²³⁾(Grade C, Level IV)。多くは1-2週間の投与で十分な止血が得られるが、中には2-3週間の投与が必要な場合もある。添付文書上、トラネキサム酸とrFVIIa製剤は併用注意と記載されているが、急性出血や手術、抜歯時にはトラネキサム酸の併用(1回15-25mg/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)が有効とされている¹⁷⁾⁻¹⁹⁾(Grade C, Level IV)。ただし、腎尿路出血では尿路閉塞のおそれがあり、併用しない⁷⁵⁾⁻⁷⁷⁾(Grade C, Level IV)。rFVIIa製剤の投与方法は一般にボラス投与が勧められるが、重篤な出血や手術時に持続輸注が有効かつ経済的であったという報告がある⁷⁸⁾⁻⁸⁰⁾。なお、高用量単回投与(270μg/kgを1回)が通常量の投与(90μg/kgを3時間毎3回)と同等に有効かつ安全であることが、海外のみならずわが国の医師主導の多施設共同研究において示された(Grade A, Level Ib)⁸¹⁾⁻⁸⁵⁾。高用量単回投与は患者・家族の負担を軽減し、QOLの改善につながるものであり、わが国での正式承認が待たれる。また、rFVIIa製剤を3か月間連日投与し、出血頻度が有意に減少したとの報告(Grade A, Level Ib)⁸⁶⁾があり、インヒビター保有患者の出血予防として今後の知見の集積が期待される。

表4 バイパス製剤の使用法

製剤	推奨される用法・用量	コメント
aPCC	50-100 単位/kg 8-12 時間毎 1-3 回	<ol style="list-style-type: none"> 1 1日最大投与量は200 単位/kgを超えない。 2 血友病Bインヒビターのみならず、血友病Aインヒビターの一部では輸注後にインヒビターが上昇することがある。 3 重篤な出血や手術時は8-12時間毎の投与を1-2週間行う。 4 トラネキサム酸との同時使用は避けるべきである。
rFVIIa 製剤	90-120 μg/kg 2-3 時間毎 1-3 回	<ol style="list-style-type: none"> 1 小児では半減期が短いため、2時間毎の投与間隔が推奨される。 2 出血後可及的早期の投与がより有効である。 3 重篤な出血や手術時は2時間毎の投与を1-2日間行い、以後は徐々に投与間隔を延ばしながら1-2週間投与する。 4 急性出血時や手術、抜歯時にはトラネキサム酸との併用*が有効であるが、腎尿路出血では併用しない。

*トラネキサム酸 1回 15-25mg/kgを1日2-3回の経口投与もしくは1回 10mg/kgを1日2-3回の静注
aPCC: 活性型プロトロンビ複合体製剤, rFVIIa: 遺伝子組換え活性型凝固第VII因子

(3) 高用量第VIII (IX) 因子製剤によるインヒビター中和療法 (表5)

理論上の中和量(単位)は $40 \times \text{体重 (kg)} \times [(100 - \text{ヘマトクリット値 (\%)}) / 100] \times \text{インヒビター値 (BU/ml)}$ で算定される。ヘマトクリット値を50%と仮定すると、およそ $20 \times \text{体重 (kg)} \times \text{インヒビター値 (BU/ml)}$ となる¹⁵⁾。実際の止血のためには中和量に追加の第VIII因子(目標とする活性 \times 体重 \times 1/2)もしくは第IX因子(目標とする活性 \times 体重)を加えた量の製剤を輸注する。その後、出血の程度に応じて引き続きボラス投与もしくは持続輸注を行う。得られた輸注量はあくまでも理論値であり、重篤な出血や大手術時には必ず輸注後の第VIII (IX) 因子活性を測定し、補正する必要がある。ま

た、輸注した第VIII (IX) 因子のクリアランスは通常より速い可能性があり、術中・術後の止血モニタリングは適宜行わなければならない。当然、ハイレスポンダーでは第VIII (IX) 因子製剤投与4-7日後のインヒビター上昇にも留意する必要がある。また、von Willebrand 因子 (von Willebrand factor: VWF) との結合を阻害する第VIII 因子インヒビターでは第VIII 因子単独の製剤よりも第VIII 因子/VWF複合体製剤の方がより有効であったという報告がある⁸⁷⁾⁸⁸⁾。

ローレスポンダーの患者で最新のインヒビター値が不明で直ちに正確な中和量が算定できない場合が想定される。この場合、インヒビター値がせいぜい5 BU/mlとすると、中和量は最大で100単位/kgとなり、理論的には100-150単位/kgの輸注で止血可能なレベルに達する計算となる。しかし、この場合も出血症状によっては輸注後に第VIII (IX) 因子活性の上昇を確認する必要がある。

表5 高用量第VIII (IX) 因子製剤によるインヒビター中和療法

理論上の中和量*	$40 \times BW \times \frac{100 - \text{Ht}}{100} \times \text{BU}$ (BW: 体重 (kg), BU: インヒビター値 (BU/ml), Ht: ヘマトクリット (%))
1	止血には上記中和量に追加の第VIII 因子 (目標とする活性×体重×1/2) もしくは第IX 因子 (目標とする活性×体重) を加えた量の製剤を輸注する。 その後、出血の程度に応じて引き続きボラス投与もしくは持続輸注を行う。
2	上記で得られた輸注量はあくまでも理論値であり、重篤な出血や手術時には必ず輸注後の第VIII (IX) 因子活性を測定し、補正する必要がある。
3	ハイレスポンダーでは第VIII (IX) 因子製剤投与4-7日後にインヒビターが上昇する可能性が高い。そのため、重篤な出血や手術時には、第VIII (IX) 因子活性などのモニタリングを適宜行い、タイミングを逸せずバイパス製剤へ変更する必要がある。
4	アナフィラキシーなどのアレルギー反応の既往をもつ血友病Bインヒビターでは、抗ヒスタミン薬やステロイド薬の前投与が必要である。

*中和量の算定法: 循環血漿量 = $BW \times 1000 \times 0.08 \times \frac{100 - \text{Ht}}{100}$ とすると
中和量 = 循環血漿量 × BU × 1/2 = $40 \times BW \times \frac{100 - \text{Ht}}{100} \times \text{BU}$ となる。
Ht=50%と仮定すると 中和量 = $20 \times BW \times \text{BU}$ と簡略化される。

6. 止血モニタリング検査

(1) インヒビター中和療法

中和療法ではモニタリングが比較的容易であり、第VIII (IX) 因子活性もしくはaPTTが指標となる。

(2) バイパス止血療法

現在、バイパス止血療法のモニタリング検査として最適なものはないが、トロンボエラストグラフィー (thromboelastography: TEG)⁸⁹⁾ やプロトロンビン時間 (prothrombin

time : PT), aPTT, 第VII因子活性 (rFVIIa製剤の場合)が参考になる。ほかに、トロンビン生成試験や凝固波形解析も有用との報告がある⁹⁰⁾⁹¹⁾。

7. 安全性

(1) インヒビター中和療法

適切に第VIII (IX) 因子活性がモニタリングされている場合はきわめて安全性が高い。しかし、モニタリングが確実に行われず、第VIII (IX) 因子活性が低値の場合は、当然ながら出血のリスクがある。一方、第VIII因子活性の異常高値が続いた場合は、逆に血栓のリスクが高くなることが知られている⁹²⁾。血友病Bインヒビターの場合は、第IX因子製剤の輸注でアナフィラキシーなどのアレルギー反応を起こす可能性があるほか、定期輸注でネフローゼ症候群を起こした例が報告されている⁶⁴⁾⁹³⁾。

(2) バイパス止血療法

まれではあるが、バイパス製剤使用による副作用として種々の血栓症が報告されている。aPCCでは播種性血管内凝固 (Disseminated intravascular coagulation ; DIC) や心筋梗塞、肺血栓塞栓症などが、rFVIIa製剤では心筋梗塞や脳血管障害、深部静脈血栓、肺血栓塞栓症、DICなどの報告があるが、両者とも80%近くは高齢、潜在性の虚血性心疾患、肥満、高脂血症などのリスクファクターをもつ患者や、製剤の大量・長期使用時に起こっている^{70)94)~96)}。そのため、特に、これらのハイリスク患者の場合は血栓マーカー検査を適宜行う必要がある。また、バイパス製剤の長期使用時に止血効果が著しく低下したという報告⁶⁷⁾があり、止血モニタリングも併せて行わなければならない。

8. おわりに

本ガイドラインは血友病専門医のみならず、一般医家も対象にしたものである。しかし、インヒビター保有患者、とくにハイレスポンドの重度出血や手術時の止血管理は、専門的な知識や経験、さらに、適切な止血モニタリングが行える検査体制が必要であり、可能な限り血友病専門施設で行われることが望ましい。また、最近、インヒビター保有患者の治療上の制約となっていたaPCCの連続使用日数の制限が廃止された。重度の出血や手術などの際に、わが国でも欧米並みの製剤選択が可能になったことは喜ばしいことである。本ガイドライン策定により、今後、わが国でもインヒビター保有患者に対する止血治療の標準化が進むことが期待される。