

表9—出血性疾患の分類

先天性疾患	後天性疾患
<p>血管障害症</p> <p>遺伝性出血性毛細血管拡張症 (Osler 病)</p> <p>Ehlers-Danlos 症候群</p> <p>Marfan 症候群</p> <p>血小板障害症</p> <p>血小板減少症</p> <p>非免疫性：Fanconi 貧血，奇形または低身長を伴う低形成性血小板減少症，胎児感染症に伴う血小板減少症，Kasabach-Merritt 症候群，Upshaw-Schulman 症候群，von Willebrand 病 (2B および血小板型)</p> <p>免疫性：ITP の母親からの新生児，同種免疫性新生児血小板減少症</p> <p>血小板機能異常症</p> <p>粘着障害：Bernard-Soulier 症候群</p> <p>放出障害：Hermansky-Pudlak 症候群，Wiskott-Aldrich 症候群，Chédiak-Higashi 症候群など</p> <p>凝集異常：血小板無力症，無フィブリノゲン血症</p> <p>凝固異常症*</p> <p>第 I 因子 (フィブリノゲン) 欠乏症および異常症</p> <p>第 II 因子 (プロトロンビン) 欠乏症および異常症</p> <p>第 V 因子欠乏症および異常症</p> <p>第 VII 因子欠乏症および異常症</p> <p>第 VIII 因子欠乏症および異常症 (血友病 A)</p> <p>von Willebrand 病</p> <p>第 IX 因子欠乏症および異常症 (血友病 B)</p> <p>第 X 因子欠乏症および異常症</p> <p>第 XI 因子欠乏症および異常症</p> <p>第 XIII 因子欠乏症および異常症</p> <p>第 V 因子，第 VIII 因子合併欠乏症</p> <p>線維素溶解異常症</p> <p>α_2-プラスミンインヒビター (アンチプラスミン) 欠乏症</p> <p>プラスミノゲンアクチベーター-1 (PAI-1) 欠乏症</p>	<p>血管障害症</p> <p>アレルギー性紫斑病</p> <p>壊血病</p> <p>単純性紫斑病</p> <p>血小板障害症</p> <p>特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)</p> <p>症候性血小板減少性紫斑病 (STP)</p> <p>再生不良性貧血，悪性腫瘍 (白血病を含む)</p> <p>骨髄線維症，結核，放射線，薬剤 (ベンゾール，抗菌薬，抗腫瘍薬，その他)</p> <p>血球貪食症候群</p> <p>血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)</p> <p>溶血性尿毒症症候群 (HUS)</p> <p>凝固異常症</p> <p>新生児一次性出血症</p> <p>ビタミン K 欠乏症</p> <p>乳児特発性ビタミン K 欠乏症</p> <p>続発性ビタミン K 欠乏症</p> <p>ビタミン K 摂取不足</p> <p>ビタミン K 吸収低下 (先天性胆道閉鎖症，閉塞性黄疸など)</p> <p>ビタミン K 合成低下 (難治性下痢症，長期抗菌薬投与などによる腸管内細菌叢の変化)</p> <p>ビタミン K 利用能，合成低下 (肝炎，肝硬変，ワルファリン投与)</p> <p>重症肝障害</p> <p>循環抗凝固物質 (インヒビター) の発生</p> <p>DIC</p> <p>線維素溶解亢進</p>

*：第 XII 因子，プレカリクレイン，高分子キニノゲンの各欠乏症および異常フィブリノゲン血症は凝固障害症であるが，出血症状はみられず，むしろ，血栓傾向を示す。

を増加させるが，なお血小板は補充しきれない病態である。慢性 ITP で PAIgG が増加する機序は不明であるが，その後の病態は急性 ITP と同様と考えられる。しばしば自己免疫疾患 (SLE, Evans 症候群など) やヘリコバクターピロリ菌感染症に合併する。

4 症 状

主として皮膚・粘膜出血を呈する。関節出血はない。一般に $10 \text{ 万} / \mu\text{l}$ 以下で紫斑 (点状または溢血斑) が出現し， $3 \sim 5 \text{ 万} / \mu\text{l}$ 以下で粘膜出血 (鼻出血，口

腔内出血，月経過多など)， $1 \sim 3 \text{ 万} / \mu\text{l}$ 以下で消化管出血や泌尿生殖器出血，頭蓋内出血などの重篤臓器出血の頻度が上昇する。しかし，血小板減少と出血症状は必ずしも相関しない。

5 診断，鑑別診断

ITP の診断は除外診断となるが，末梢血血小板減少 ($10 \text{ 万} / \mu\text{l}$ 以下) とこれに対応する骨髄巨核球の正形成ないし過形成 ($50 \sim 300 / \mu\text{l}$) が基本事項である。このほか PAIgG 値も参考になる。病勢や治療効果を

表 10—小児特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の診断基準 (日本小児血液学会 ITP 委員会, 2004)

1. 出血症状がある
出血症状は紫斑 (点状出血あるいは斑状出血) が主で, 口腔内出血, 鼻出血, 下血, 血尿, 過多月経もみられる. 関節出血は通常認めない. 出血症状は自覚していないが血小板減少を指摘され, 受診することがある
2. 下記の検査所見を認める
 - 1) 末梢血液
 - (i) 血小板減少
10 万 / μ l 以下. なお, 自動血球計数のときは偽性血小板減少に留意する
 - (ii) 赤血球および白血球は数, 形態ともに正常
ただし, 失血性または鉄欠乏性貧血を伴うことがある, また軽度の白血球増減をきたすことがある
 - 2) 骨髄
 - (i) 骨髄巨核球数は正常ないし増加
巨核球は血小板付着像を欠くものが多い
 - (ii) 赤芽球および顆粒球の両系統は数, 形態ともに正常
顆粒球 / 赤芽球比 (M/E 比) は正常で, 全体として正形成を呈する
骨髄検査はルーチンに実施する必要はない. 赤血球および (あるいは) 白血球の数, 形態の異常がみられるときなど ITP の診断に疑いがもたれるとき, ステロイド薬の投与を考慮したとき, 大量 γ -グロブリン投与が無効のときなどには実施することが望ましい
3. 血小板減少をきたしうる各種疾患を否定できる^{注1)}
4. 1. および 2. の特徴を備え, さらに 3. の条件を満たせば ITP の診断を下す^{注2)}
5. 病型鑑別の基準
 - 1) 急性型: 推定発病または診断から 6 か月以内に治癒した場合
 - 2) 慢性型: 推定発病または診断から 6 か月以上血小板減少が遷延する場合
ウイルス感染症が先行し発症が急激であれば急性型のことが多い

^{注1)}: 血小板減少をきたす主要な小児疾患.

- (i) 主として産生の低下によるもの: 薬物または放射線障害, 再生不良性貧血, 白血病, 骨髄異形成症候群, 癌の骨髄転移など.
- (ii) 主として破壊の亢進によるもの: SLE およびその類縁疾患, 抗リン脂質抗体症候群, DIC, 溶血性尿毒症症候群 (HUS), 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP), 血球貪食症候群, HIV 感染症, Kasabach-Merritt 症候群など.
- (iii) 産生の低下と破壊の亢進がともに関与しているもの: 重症感染症など.
- (iv) 先天性血小板減少症: Bernard-Soulier 症候群, Wiskott-Aldrich 症候群, X連鎖劣性血小板減少症, May-Hegglin 症候群, Epstein 症候群, Gray platelet 症候群, von Willebrand 病 (2B 型および血小板型), 先天性無巨核球性血小板減少症など.

^{注2)}: 抗血小板特異抗体の測定は ITP の診断に有用であるが, わが国では検査体制が整っていない.

ほぼ反映する. 小児 ITP の診断基準を表 10 に示す.

急性 ITP と鑑別すべきものは, 新生児血小板減少症, 症候性血小板減少性紫斑病 (STP), 播種性血管内凝固 (DIC), 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP), 溶血性尿毒症症候群 (HUS) などである. 慢性 ITP と鑑別すべきものは, Bernard-Soulier 症候群 (大型血小板出現), Wiskott-Aldrich 症候群 (免疫不全, 湿疹), May-Hegglin 異常症 (好中球 Döhle 小体出現), Upshaw-Schulman 症候群 (USS), Kasabach-Merritt 症候群などである.

6 治療

急性型は self-limited で, 重篤出血症例のみが薬物治療の対象となる. 慢性型の治療目標は出血症状を改善し, 日常生活の質 (QOL) を高めることにある. 主として免疫抑制療法と支持療法が行われる.

a. ステロイド薬内服療法

網内系食細胞による感作血小板の破壊を抑制す

る. 1~2 mg/kg を 3~4 週間内服投与する. 急性型では正常化ないし部分的 (5~10 万 / μ l) に寛解する. 慢性型では一部を除いては正常化しないが, 血小板数よりも出血症状を指標として血小板数の維持を図る.

b. メチルプレドニゾロン大量療法

緊急止血を目的としてメチルプレドニゾロンを静注すると, 3~6 日目をピークとして血小板増加がみられる症例がある. 2~4 週間で前値に復することが多い.

c. γ -グロブリン大量療法

主として網内系機能抑制や抗体産生抑制による一過性の血小板増加作用を示す. 急性型で大量出血や頭蓋内出血などで急速な血小板増加が望まれる場合には極めて有用である. 非修飾型 γ -グロブリン製剤を点滴静注すると, 約半数で一過性に約 10 万 / μ l 以上に上昇する.

d. 摘脾術

難治性の慢性 ITP で選択される。約 60% は摘脾によって寛解し、90% に出血症状の軽減がみられる。

e. その他

上記のいずれもが無効か、摘脾の不能例ないし拒否例に試みる。シクロホスファミド、アザチオプリン、シクロスポリンなどが用いられる。骨髄抑制に注意する。ヘリコバクターピロリ除菌が奏効することがある。

f. 支持療法

軽度～中等度の紫斑や鼻出血のみの場合は安静と局所止血、血管強化薬で経過をみる。緊急手術や重篤出血に対してのみ血小板輸血を行う。濃厚血小板を急速点滴静注する。効果は一過性である。

7 予 後

小児期 ITP は成人と大きく異なり、新しい患者のうち 80～90% は 6 か月以内に治癒し、急性型と診断される。慢性型でも約 20% は自然寛解する。最も危険な合併症である頭蓋内出血の頻度は 0.5% 以下と低い、時に致死性である。

3 続発性(症候性)血小板減少性紫斑病

secondary (symptomatic) thrombocytopenic purpura (STP)

1 定義, 分類

原疾患に基づく血小板減少症で、乳幼児でしばしばみられる。その病態から分類すると、骨髄での血小板産生の低下(再生不良性貧血や白血病など)、血小板崩壊の亢進(SLE や Evans 症候群など)、血小板分布の異常、体外への喪失(大量出血や体外循環など)などに分けられる。感染症に続発するものが最も多い。敗血症、細菌性心内膜炎、粟粒結核、麻疹、風疹、水痘、HIV (human immunodeficiency virus) 感染症などにしばしば続発する。ウイルス性では ITP との鑑別はむずかしい。

2 症状, 診断

出血症状は ITP と大差ないが、加えて原疾患に基づく種々の症状がみられる。

診断は ITP に準じるが、原疾患に基づく各種検査異常を考慮に入れること。

3 治療, 予後

原疾患の治療が基本である。血小板減少に基づく重篤出血に対しては血小板輸血が有効である。

4 先天性血小板機能異常症

congenital platelet disorders

血管に損傷が生じると、露出された血管内皮下組織(主としてコラーゲン)に血小板が粘着する。この際、血漿 von Willebrand 因子(VWF)が血小板膜糖蛋白(GP) Ib/IX 複合体と反応して、“糊(のり)”の働きをする。引き続いて、VWF とフィブリノゲンが血小板 GPIIb/IIIa 複合体と反応して、血小板同士が凝集し、一次血栓が形成される。

1 Bernard-Soulier 症候群

常染色体劣性に上記 GPIb/IX が欠損・低下しているために、特に、高いずり応力の働く血管壁での血小板粘着が障害され、皮膚・粘膜出血(皮下出血、鼻出血、過多月経など)をきたす。

検査所見では、出血時間の延長、血小板数の軽度ないし中等度減少、巨大血小板の出現、リストセチン添加血小板凝集能の低下がみられる。血漿 VWF は正常である。

2 Glanzmann 血小板無力症

常染色体劣性に上記 GPIIb/IIIa の量的・質的異常により血小板凝集が障害され、皮膚・粘膜出血を反復する。

検査所見では、出血時間の延長、血小板数正常、ADP やコラーゲン添加血小板凝集能の欠如ないし低下、血餅退縮能の低下(一部正常)がみられる。

5 先天性凝固異常症

congenital coagulation disorders

表 9 参照。

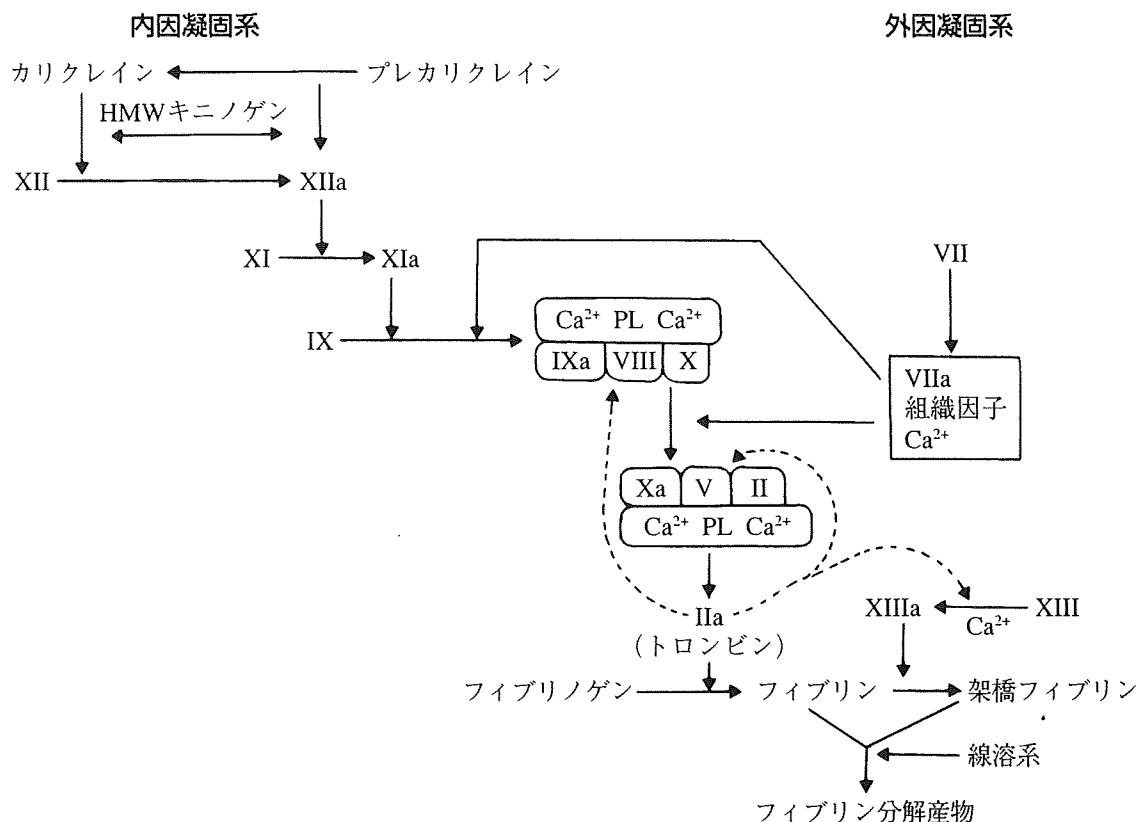
血管壁と血小板および VWF の相互作用で生じる一次止血とともに進行する凝固・線溶因子の反応系は、それらの生理的阻止因子とのバランスで促進または制御される(図 5)。

凝固因子のすべてに先天性の欠乏症ないし異常症が存在し、通常、出血傾向を呈する。欠乏症とは各因子の量的な欠如ないし低下症のことである。異常症とは凝固因子活性は低下するが、その因子抗原(蛋白)を正常量保有する質的(分子)異常症のことである。

von Willebrand 病(VWD)は第 VIII 因子(FVIII)と複合体を形成している血漿 VWF の量的ないし質的異常に基づく先天性出血症である。頻度も血友病に次いで高いので、通常、先天性凝固異常症として取り扱われる。

これらのなかで臨床上重要なものは血友病 A、血友病 B、VWD、無フィブリノゲン血症および第 XIII

図5 凝固機構序



簡略化したためアンチトロンビンやプロテインC, プロテインSなどのインヒビターや内因系と外因系の相互作用の多くは除外した。破線は現時点で最も重要と考えられるトロンビンによる活性化を示す。HMW:高分子, PL:リン脂質。

因子欠乏症である。

1 血友病 A および血友病 B

hemophilia A & hemophilia B

a. 病因, 疫学

X連鎖劣性遺伝性で生涯にわたる**反復性出血症状**を特徴とする。血友病は, A(先天性第VIII因子欠乏症・異常症)とB(先天性第IX因子欠乏症・異常症)の二病型に分かれるが, 両者の臨床症状や予後には差はない。

血友病の発生頻度には人種差はなく, 出生頻度は男児出生10万人当たり約12人である。血友病Bの患者数は血友病Aの1/5程度である。

b. 症状, 病態

血友病の主要な症状は出血傾向であり, その臨床所見はやや複雑, 多岐にわたる。

最も特徴的な出血は**関節出血**である。いずれの関節にも出血しうるが, 膝, 足, 肘, 肩関節の順に多い。いったん関節出血が始まると, 局所熱感と腫脹を伴う激しい疼痛が生じ, 関節可動域が著しく制限され, やがて筋肉の萎縮をきたす。その結果, さらに次の出血を助長するという悪循環に陥ると, 関節に進行性の破壊(**血友病性関節症**)をもたらす。

次いで, 筋肉出血が特徴的である。特に注意を要するのが, 腸腰筋, 腸骨筋血腫であり, 時に急性虫垂炎と誤ることがある。

皮下出血は小動脈性で, 深在性の傾向が強く, 暗赤紫色で硬く盛り上がり, コイン大の**皮下血腫**を形成しやすい。点状出血斑はみられない。多くは治療を必要としない。

このほか, 口腔内出血, 鼻出血, 尿路や消化管出血もまれではない。また, 頻度は低いが生命を脅かすものとして頭蓋内出血や頸部出血がある。

これら出血症状の頻度と重症度は凝血学的重症度にはほぼ一致する。重症型に比較して中等ないし軽症例では発症年齢も高く(学童期以後のことが多い), 自発出血や関節出血はほとんどない。抜歯後, 手術後または外傷後止血困難から気づかれることが多い。

c. 診断

診断は, 家族歴, 出血症状, 止血・凝固学的検査および分子生物学的検査により行われる。

【1】家族歴

血友病はX連鎖劣性遺伝病である。通常保因者である母から生まれる男児の1/2に発症するが, 遺伝歴のないいわゆる孤発例も約30%にみられる。

[2] 止血・凝固学的検査

診断上必須かつ最も重要で、これにより鑑別診断、重症度判定、保因者診断および出生前診断が行われる。第 VIII、IX 因子活性の測定には生物学的な凝固因子活性と免疫学的な抗原量の定量が行われる。

a) スクリーニング検査

血友病 A、B ではともに、出血時間、血小板数および毛細血管抵抗は正常である。全血凝固時間、血漿カルシウム再加時間は重症例で著しく延長する。軽症型では多くは軽度延長ないし正常である。プロトロンビン時間 (PT) は正常であるが、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) は著明に延長する。

b) 第 VIII 因子活性または第 IX 因子活性

第 VIII または IX 因子活性が著しく低下する。凝固因子活性からみた重症度分類は、1% 未満が重症、1~5% が中等症、5~30% が軽症である。

[3] 分子生物学的検索

第 VIII 因子遺伝子は Xq28 に、第 IX 因子遺伝子は Xq27.1 に存在する。血友病の遺伝子異常には、大小欠失、点変異、挿入など種々あるが、重症血友病 A の約 40% でイントロン 22 と 5' 上流との間の逆位が見出されており、特徴的である。血友病 B では点変異が多いが、ホットスポットはない。

制限酵素断片長多型 restriction fragment length polymorphism (RFLP) や病因遺伝子などを利用した保因者診断や出生前診断も行われる。

[4] 保因者診断

X 連鎖劣性遺伝の特性に基づき、家系調査 (家系図)、凝血的検査および遺伝子診断により行われる。

[5] 出生前診断

出生前診断に先立って遺伝カウンセリングが行われる。次いで妊娠早期の胎盤絨毛の DNA 分析や妊娠中期の胎児血採血による出生前診断が可能である。

d. 治療

出血に際して欠乏凝固因子を経静脈的に補う補充療法により止血を図る。最も基本的な治療法で生涯にわたって行われる。同時に、局所止血療法や整形外科的機能回復訓練が併用され、効果を上げている。

[1] 血友病 A 補充療法

a) 補充療法薬

製剤には、ヒト血漿由来の第 VIII 因子製剤と遺伝子組換え型の第 VIII 因子製剤とがある。共に 250~1,000 U/バイアルと高力価の第 VIII 因子活性 (FVIII : C) を含有し、自己注射 (家庭治療) にも適している。

正常血漿中の F VIII : C を 100% とすると、1 U/kg の製剤輸注によって生体内では F VIII : C は約 2% 上昇する。F VIII : C の生体内半減期は 8~12 時間であ

る。したがって、50 U/kg の大量投与によっても投与 30 分後に 100% に達した F VIII : C は 24 時間後には 20% 前後に低下する。この生体内代謝を理解したうえで、出血部位や程度、手術の種類などにより投与量、投与回数が設定される。

b) DDAVP (1-deamino-8-D-arginine vasopressin) (デスマプレシン注)

合成バソプレシンの DDAVP は貯蔵部位から F VIII と VWF を放出させ、血中濃度を 2~4 倍上昇させるので中等症ないし軽症血友病 A および VWD に有効である。

[2] 血友病 B 補充療法

第 IX 因子製剤またはプロトロンビン複合体製剤 prothrombin complex concentrates (PCC) が用いられる。

PCC にはプロトロンビンと第 VII 因子、第 IX 因子、第 X 因子をも含有するので各々の先天性および後天性欠乏症の補充療法薬としても有用である。第 IX 因子製剤の適応症状や投与量、回数などは血友病 A の場合に準じる。

[3] 補充療法の副作用とその対策

発熱や血管痛、蕁麻疹、腰痛、喘息様発作、アナフィラキシーなどの即時的なものほかに以下のようなものがあり重要である。

a) 後天性免疫不全症候群 (AIDS)

輸入凝固因子製剤に混入した HIV の感染を受けた日本人血友病患者はこの薬剤使用者の約 40% で、日和見感染症や悪性腫瘍を合併する、いわゆる AIDS 患者もみられる。わが国では 1985 年からウイルス不活性処理製剤が導入され、薬剤による新たな HIV 感染者は出ていない。

b) 輸血後肝炎

B 型肝炎と C 型肝炎がある。1985 年以降の各製剤は加熱処理や表面活性剤処理によるウイルス不活性化が行われており安全性は極めて高くなっている。

c) インヒビター (抑制物質) の発生

補充療法の反復により血友病 A では 10~25% の、血友病 B では 3~5% の患者で F VIII : C (FIX : C) を特異的に失活させる抑制物質 (インヒビターとよばれる同種抗体) が発生し、以後の止血療法を困難にすることが知られている。

高力価インヒビター保有患者の止血には、F VIII : C (FIX : C) をバイパスする止血機序を期待して活性型プロトロンビン複合体製剤 (APCC) や活性型第 VII 因子製剤の 1 日 1~3 回投与が行われ、効果を上げている。

[4] 自己 (家庭) 注射と包括医療

自己注射とは血友病患者が医師の管理、指導のもとに製剤を自分で (時に両親や妻により) 注射することである。これにより、より早期の止血管理が可能

である。

血友病治療は主治医と患者だけの関係では不十分で、各専門医療スタッフおよび心理士、遺伝カウンセラーや教育スタッフが関連した事項を互いに援助・協力しあって解決していくこと、すなわち、包括医療が特に重要である。

2 von Willebrand 病 (VWD)

a. 病因, 概念

VWD は、血漿 von Willebrand 因子 (VWF: 12p13.3 に遺伝子座が存在する) の量的、質的異常に基づく常染色体性の出血症で、皮膚・粘膜出血と出血時間の延長を特徴とする。

VWF は、損傷血管壁への血小板の粘着、すなわち、一次止血に関与する。VWF は、まず、損傷血管壁から露出したコラーゲンに結合し、修飾を受けると GP 1b/IX を介して血小板と結合 (血小板の粘着) する。すると、血小板側では GP 1Ib/IIIa 複合体が形成され (活性化)、さらに VWF とフィブリノゲンに結合し、血小板血栓の形成 (血小板の凝集) が進行する。

また、VWF は正常血漿中では第 VIII 因子 (F VIII) と複合体 (F VIII/VWF) を形成することによって F VIII の安定化に寄与している。

b. 診断, 病型分類

診断には、① 常染色体遺伝性、② 皮膚・粘膜出血を主徴とする反復性の出血症状、③ 止血・凝固学的検査、の三者が必須である。血友病 A との鑑別診断にも用いられる (表 11)。

検査異常の特徴は、① 出血時間の延長、② 血小板粘着能 / 停滞率の低下、③ F VIII:C の低下、④ リストセチン添加血小板凝集能の異常、⑤ リストセチンコファクターの低下、⑥ VWF 抗原の低下、⑦ 患者への血漿または F VIII/VWF 製剤輸注後の F VIII:C の期待値以上への上昇と比較的長時間の持続、などである。

遺伝形式と VWF の量的・質的異常により、type 1 (典型)、type 2 (変異型) および type 3 (重症型) の三病型に分類される。

c. 症 状

臨床的重症度は病型と血漿 F VIII/VWF 複合体量に左右される。紫斑、鼻出血、歯肉出血、口腔内出血、消化管出血など、皮膚・粘膜出血を反復する。外傷後や抜歯、手術後止血困難で気づかれたり、術前検査ではじめて診断されることもある。女性では、過多月経 (特に、初経時) はしばしばみられる。

d. 治 療

多くの軽症型 VWD では積極的な補充療法を必要とせず、局所処置にて止血可能なことが多い。VWD の止血療法の目標は、VWF 依存性に延長する出血時間の短縮と低下している F VIII:C の補正である。このためには F VIII/VWF を F VIII/VWF 製剤によって補う補充療法と、患者自身が産生している F VIII/VWF の合成 / 放出を一時的に増強させる DDAVP 療法 (1「血友病 A および血友病 B」の項参照) とがある。DDAVP は、type 1 のみで有効である。

第 VIII 因子単独製剤は VWF を含まず止血効果は乏しい。

3 無フィブリノゲン血症

afibrinogenemia

合成障害に基づく血漿フィブリノゲンの欠如を特徴とする常染色体劣性遺伝性の出血症である。

出血症状は特徴的で、新生児期に臍出血、頭血腫、吐血・下血などがみられる。以後は外傷後・手術後過剰出血のほか、しばしば頭蓋内出血がみられ、時に死因となる。出血のほか、創傷治癒遅延と妊娠維持不能がある。

全血凝固時間、カルシウム再加時間、PT、APTT、トロンビン時間はいずれも著明に延長する。フィブリノゲンは免疫学的測定法にても検出不能のことが

表 11 血友病 A、血友病 A 保因者および von Willebrand 病の鑑別診断

	血友病 A	血友病 A 保因者	von Willebrand 病
遺伝形式	X 連鎖劣性 (男性)	X 連鎖劣性 (女性)	常染色体優性 (劣性) (両性)
出血症状	重篤 (関節・筋肉)	ない	軽～中等度 (皮膚・粘膜)
F VIII/VWF	F VIII VWF	↓ ↓	↓ ↓
出血時間	正常	正常	↑↑～↑
PT	正常	正常	正常
APTT	↑↑	↑	↑
F VIII/VWF 製剤輸注効果	F VIII:C が期待値まで上昇		F VIII:C が期待値以上または長時間の上昇

↓↓: 著明低下, ↓: 低下, ↑↑: 著明延長, ↑: 延長, PT: プロトロンビン時間, APTT: 活性化部分トロンボプラスチン時間。

多い。

補充療法薬としてはフィブリノゲン製剤がある。

4 先天性第 XIII 因子欠乏症

congenital factor XIII deficiency

第 XIII 因子 (F XIII) のおもな作用は、可溶性フィブリン分子間に架橋を築いて不溶性の強固なフィブリンを形成することである。

診断は、凝固のスクリーニング検査では何ら異常を示さないで F XIII の定量が必要である。

出血症状は無フィブリノゲン血症と極めて類似しており、創傷治癒遅延もみられる。

補充療法薬として F XIII 製剤が市販されている。

6 後天性凝固異常症

acquired coagulation disorders

多くは複数因子の同時低下状態で、主要なものとしては、凝固因子の産生異常である重症肝障害、材料不足であるビタミン K 欠乏症、消費亢進である DIC、そして各因子に対する抗体 (インヒビター) の発生である。鑑別診断を図 6 に示す。

1 肝実質障害

liver dysfunction

a. 病因, 病態, 診断

凝固因子のほとんどは肝で生合成されるので肝実質障害では、通常、凝固因子の活性は低下する (ただし、第 V, VIII 因子はほとんど低下しない)。

しかし、出血を生じうる血中凝固因子のレベルには一定の余裕があるので、非代償性肝硬変症でも凝固因子低下による著しい出血傾向は比較的少ない。むしろ、併存する DIC を考慮する必要がある。

このような多数の凝固因子の低下状態では凝固阻止因子、線溶因子および線溶阻止因子も低下しており、いったんバランスが崩れると急激に出血か血栓

のいずれかに傾く危険性をはらんでいる。

診断は、重症の肝機能障害と凝固検査異常 (DIC の検査成績に一致しないこと) による。

b. 治療

治療は基礎疾患の改善を待たねばならないが、容易ではない。ビタミン K はほとんど無効である。重篤・緊急出血時は血友病 B 補充療法薬であるプロトロンビン複合体製剤 PCC が有効である。

2 ビタミン K 欠乏症

vitamin K deficiency

a. 病因, 病態

ビタミン K は、凝固因子 (プロトロンビン, 第 VII, IX, X 因子) や凝固阻止因子 (プロテイン C, プロテイン S) の肝臓での生合成の最終段階で作用する γ -カルボキシラーゼの補因子である。ビタミン K の欠乏状態では、これら因子は γ -カルボキシグルタミン酸 (Gla) 残基を欠いていて、カルシウムイオンとの結合能力をもたない不完全な分子のまま循環している。これらは PIVKA (protein induced by vitamin K absence or antagonist) とよばれる。

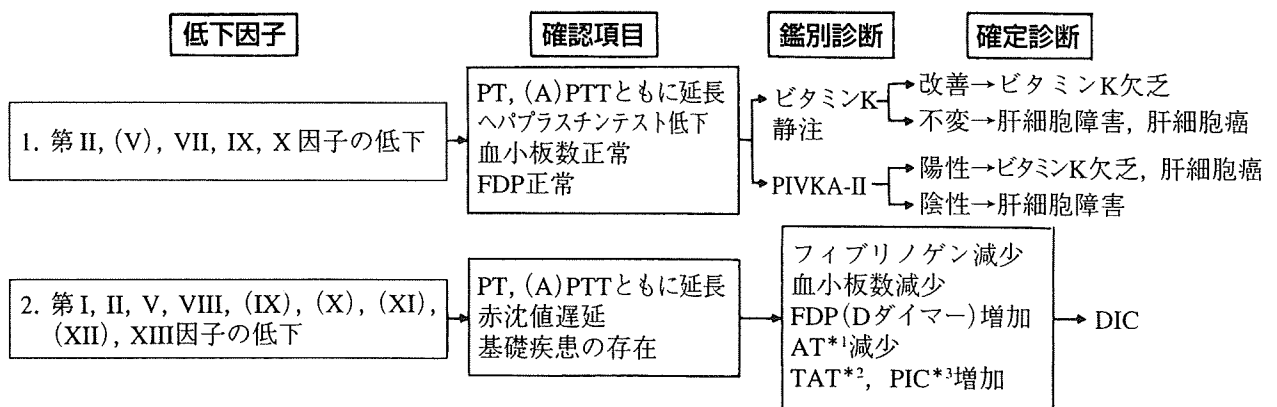
ビタミン K 欠乏をきたす疾患は年齢によって異なる。

[1] 新生児一次性出血症 (新生児メレナ) primary hemorrhagic disease of the newborn (melena neonatorum)

新生児期の生理的特徴からビタミン K の欠乏に肝の未熟性が加味されて発症する。経口栄養の開始によるビタミン K 摂取量の増加や腸内細菌叢によるビタミン K 合成能の発達により改善するので、発症は生後 1 週間以内に限られる。低出生体重児で合併しやすい。症状は主として吐血・下血である。

治療はビタミン K 製剤を静脈内投与する。早産児やハイリスク児で効果が不十分な場合には、新鮮凍結血漿 (FFP) を追加する。すべての新生児にビタミ

図 6 複数因子の低下する後天性凝固異常症の診断の進め方



*¹: アンチトロンビン, *²: トロンビン・アンチトロンビン複合体, *³: プラスミン・ α_2 -プラスミンインヒビター複合体。

ン K₂ シロップ 1 ml (2 mg) を投与し、予防している。

[2] 乳児ビタミン K 欠乏性出血症 vitamin K deficiency in infancy

ビタミン K 欠乏の原因不明な特発性と比較的明らかな続発性(二次性)に分類される。前者のビタミン K 欠乏は単一の原因ではなく、種々の悪条件が重なって発症に至るものと考えられている。一般に、母乳中のビタミン K 含量が低いこと、患児のビタミン K 吸収能が低下していること、潜在性の肝機能障害を合併していることが多いこと、ビタミン K の吸収能や利用能が低下していること、さらに、腸内細菌叢の変化によるビタミン K₂ の合成低下などが考えられる。

診断は比較的容易である。生後 1~2 か月の母乳栄養児で、不機嫌、嘔吐、易刺激性、けいれんなどがみられたら、まず、本症による頭蓋内出血を考え、血液凝固検査と脳 CT 検査などを行う。採血部位や注射部位の止血困難も本症の特徴的出血である。PT と APTT が著明に延長し、ヘパプラスチンテストが著明に低下し、PIVKA-II の増加が確認できれば診断がほぼ確定する。

治療の原則はビタミン K (ビタミン K₁ またはビタミン K₂) の静注である。数時間以内に止血が得られる。本症を疑えば検査用採血と同時にビタミン K を投与する。ヘパプラスチンテストや PT は 4~5 時間後には改善してくる。出血が重篤で止血困難な場合は、新鮮凍結血漿 (FFP) や PCC (1「血友病 A および血友病 B」 d「治療」の項参照) を用いる。

頭蓋内出血はしばしば予後不良で、後遺症を残すことも多い。最近では新生児へのビタミン K₂ シロップの予防投与によって、本症の発症は著明に減少している。

3 播種性血管内凝固

disseminated intravascular coagulation (DIC)

a. 病因、病態

DIC は重篤な基礎疾患や病態によって引き起こされる消耗性凝固障害を呈する病態である。凝固系の病的活性化の結果生成されたトロンビンにより細小血管内で多発性の血栓が形成され、その際に血小板やフィブリノゲンをはじめとする凝固因子が大量に消費されて減少する。さらにいったん血管内に生じたフィブリン血栓に対して二次線溶が亢進して著しい出血症状を呈するに至る。また、同時に血栓形成に伴う循環障害により虚血性の多臓器不全がもたらされる。

小児の DIC は大部分が急性で、主として新生児期にみられ、呼吸窮迫症候群 respiratory distress syndrome (RDS)、重症感染症、産科的疾患などによ

ることが多い (Part F「新生児学各論」第 6 章「血液疾患」の項参照)。乳児期以降では重症感染症、悪性腫瘍、外科的疾患、重症熱傷、重症肝障害のほか、骨折や手術そのもの、巨大血管腫などでも合併する。

b. 症 状

基礎疾患の症状と DIC の症状が重なって存在する。DIC の症状は多発する微小血栓による循環障害である臓器不全症状と出血症状に大別される。RDS は DIC の原因としても結果としても重要である。重症肝機能障害は DIC の重要なリスクファクターである。

出血症状としては、血小板減少、凝固因子低下および線溶亢進に伴う出血症状と種々の病態が重複している。DIC には、比較的軽い紫斑や溢血斑など皮膚・粘膜出血から、重篤な頭蓋内出血や消化管出血まで、種々存在する。

c. 診 断

DIC の診断は臨床所見と凝血学的検査の両者で行う。診断基準を表 12 (別表 1~3 を含む) に示す。

凝血学的検査の異常のほか、病状進行と一致しない赤沈値の改善や破碎赤血球の出現もみられる。

DIC は、一時期の検査値のみから診断することは危険である。臨床経過のなかで検査値の変動を十分見極めて診断し、治療の評価を行うことが大切である。

d. 治 療

治療は、基礎疾患の治療(発症要因の除去)、補充療法および抗凝固療法を同時に行う。

[1] 基礎疾患の治療

まず行うべき要素であるが、容易ではない。併存するアシドーシス、低酸素症、低体温、末梢循環不全などの改善を図ることで DIC が改善されることもある。敗血症や白血病には強力な化学療法を併用し、Kasabach-Merritt 症候群では血管腫への早期放射線照射が大切である。交換輸血・血漿交換は DIC の治療のみならず基礎疾患の治療に対しても有効である。

[2] 補充療法

まず、凝固因子(新鮮凍結血漿、FFP)や血小板の補充を十分に行う。DIC の進展が急速かつ激烈で、血小板数が 2 万~3 万 / μ l 以下になると血小板濃厚液 (PC) の急速点滴静注を行う。

DIC によって引き起こされた凝固因子や血小板の低下は、それ自体 DIC の進行を抑制する方向に作用するので補充療法は必要最小限に留めるべきである。新生児では交換輸血が第一選択である。

[3] 抗凝固療法

抗凝固療法として用いるヘパリンはそれ自体のみでは抗凝固作用はなく、アンチトロンビン (AT) と結合してはじめて抗トロンビン、抗 Xa、抗 IXa 作用

表 12 ー 新生児期および乳幼児期以降の DIC 診断基準 (別表 1 ~ 3 を含む)

新生児・極低出生体重児 DIC 診断基準 (白幡ら)			
1. 基礎疾患の存在		3) FDP (D ダイマー, ng/ml)	
2. 出血傾向あるいは (および) 参考条項の存在		新生児では	
3. 検査所見	スコア (点)	(a) ≥ 500 , $< 2,000$	1
1) 血小板数 ($\times 10^3/\mu\text{l}$)		(b) $\geq 2,000$	2
新生児・極低出生体重児ともに		極低出生体重児では	
(a) ≤ 15 , > 10	1	(a) ≤ 200 , < 500	1
(b) ≤ 10	2	(b) ≥ 500 , $< 2,000$	2
2) フィブリノゲン (mg/dl)		(c) $\geq 2,000$	3
新生児では		4. 参考条項	
(a) ≤ 150 , > 100	1	1) pH ≤ 7.2	
(b) ≤ 100	2	2) PaO ₂ ≤ 40 mmHg (極低出生体重児では ≤ 30 mmHg)	
極低出生体重児では		3) 直腸温 $\leq 34^\circ\text{C}$	
(a) ≤ 50	1	4) 収縮期血圧 ≤ 40 mmHg (極低出生体重児では ≤ 30 mmHg)	
3) FDP (FDPL, $\mu\text{g/ml}$)			
新生児では		1. 必須項目	
(a) ≥ 10 , < 40	1	2. 必須項目	
(b) ≥ 40	2	3. 3点 DIC 疑診	
(極低出生体重児ではこの項目は使用しない)		4点以上 DIC 確診	
乳幼児期以降			
I. 別表1 に示す基礎疾患	得点	V. 診断のための補助的検査成績, 所見	
あり	1	1) 可溶性フィブリンモノマー陽性	
なし	0	2) D ダイマーの高値	
II. 別表2, 3 に示す臨床症状		3) トロンビン・アンチトロンビン複合体 (TAT) の高値	
1) 出血症状 ^{注1)}		4) プラスミン・ α_2 -プラスミンインヒビター複合体 (PIC) の高値	
あり	1	5) 病態の進展に伴う得点の増加傾向の出現. 特に数日内での血小板あるいはフィブリノゲンの急激な減少傾向ないし FDP の急激な増加傾向の出現	
なし	0	6) 抗凝固療法による改善	
2) 臓器症状		VI. ^{注1)} : 白血球および類縁疾患, 再生不良性貧血, 抗腫瘍薬投与後など骨髓巨核球減少が顕著で, 高度の血小板減少をみる場合は血小板数および出血症状の項は 0 点とし, 判定は IV-2) に従う	
あり	1	^{注2)} : 基礎疾患が肝疾患の場合は以下のとおりとする	
なし	0	a. 肝硬変および肝硬変に近い病態の慢性肝炎 (組織上小葉改築傾向を認める慢性肝炎) の場合には, 総得点から 3 点減点したうえで, IV-1) の判定基準に従う	
III. 検査成績		b. 劇症肝炎および上記を除く肝疾患の場合は, 本診断基準をそのまま適用する	
1) 血清 FDP 値 ($\mu\text{g/ml}$)		^{注3)} : DIC の疑われる患者で V. 診断のための補助的検査成績, 所見のうち 2 項目以上満たせば DIC と判定する	
40 \leq	3	VII. 除外規定	
20 \leq < 40	2	1) 本診断基準は新生児, 産科領域の DIC の診断には適用しない	
10 \leq < 20	1	2) 本診断基準は劇症肝炎の DIC の診断には適用しない	
10 $>$	0		
2) 血小板数 ($\times 10^3/\mu\text{l}$) ^{注1)}			
50 \geq	3		
80 \geq > 50	2		
120 \geq > 80	1		
120 $<$	0		
3) 血漿フィブリノゲン濃度 (mg/dl)			
100 \geq	2		
150 \geq > 100	1		
150 $<$	0		
4) プロトロンビン時間			
時間比 (正常対照値で割った値)			
1.67 \leq	2		
1.25 \leq < 1.67	1		
1.25 $>$	0		
IV. 判定 ^{注2)}			
1) 7 点以上 DIC			
6 点 DIC の疑い ^{注3)}			
5 点以下 DIC の可能性少ない			
2) 白血球その他 ^{注1)} に該当する疾患			
4 点以上 DIC			
3 点 DIC の疑い ^{注3)}			
2 点以下 DIC の可能性少ない			

(別表は次のページ参照)

表 12(別表 1)

- A. 感染症
 - 1. Gram 陰性菌感染症
 - 2. 重症 Gram 陽性菌感染症
 - 3. 重症ウイルス感染症
- B. ショック
- C. 悪性腫瘍
 - 1. 白血病
 - 2. 癌, 肉腫の浸潤および播種性転移
- D. 産科疾患
 - 胎盤早期剥離・羊水塞栓・死胎稽留・胞状奇胎・妊娠高血圧症候群
- E. 血管内溶血
- F. 組織損傷
 - 1. 大手術後(肺, 前立腺, 脾, 副腎の手術・長時間にわたる体外循環)
 - 2. 広範囲の外傷
 - 3. 広範囲の熱傷
- G. 血管病変
 - 1. Kasabach-Merritt 症候群
 - 2. 心臓瘤・大動脈瘤
 - 3. 血栓性血小板減少性紫斑病・溶血性尿毒症症候群
 - 4. 膠原病
- H. その他
 - 重症呼吸窮迫症候群・移植臓器の拒絶反応・毒蛇咬傷・電撃性紫斑病など

表 12(別表 2)

- A. 紫斑・注射部位よりの異常出血・下血・性器出血
- B. 血尿・創傷面よりの異常出血・鼻出血・頭蓋内出血・血痰
- C. その他の出血
- D. 基礎疾患と直結する出血は 0 点とする

などを増強, 加速する。したがって, AT 製剤(市販)も併用する。

蛋白分解酵素阻害薬は AT 量に依存することなく抗トロンピン, 抗 Xa 作用を示す。さらに抗プラスミンや血小板凝集抑制作用もあり, 有用である。

F 組織球増殖性疾患

本症は, 細網内皮症 reticuloendotheliosis やヒストサイトーシス X histiocytosis X などとよばれてきた。

本症の原因は不明な点が多い。明らかな腫瘍性増殖というよりは免疫調節系の何らかの異常により引き起こされた **Langerhans 細胞** の反応性, 浸潤性増殖であると考えられている。臨床的には進行性で悪性腫瘍と同様の経過をとる場合も少なくない。

現在, 単球・組織球系細胞は, 免疫ネットワークのなかで **抗原提示細胞** と **抗原処理細胞** に大別される。前者は樹枝状で, リンパ節濾胞内やリンパ節傍皮質内の細網細胞および骨髓や皮膚由来の Langerhans 細胞から構成される。後者は貪食能を有し, 単球やマクロファージ, 組織球からなる。

これらが増殖する組織球増殖性疾患は, その細胞

表 12(別表 3)

- A. 無尿・乏尿・呼吸困難・ショック・黄疸・精神神経症状・下痢
- B. 静脈血栓・動脈血栓・四肢末端壊死
- C. その他 DIC に基づくと思われる症状
- D. 基礎疾患と直結する出血は 0 点とする

自身と増殖の性状から class I~III に分類されている(表 13)。

1 class I 組織球増殖症： Langerhans 細胞組織球症 Langerhans cell histiocytosis (LCH)

1 概 念

ヒストサイトーシス X はもともと組織球 histiocyte の性質不明(X?) の増殖を示す 3 疾患 (**Letterer-Siwe 病**, **Hand-Schüller-Christian 病** および **好酸球性肉芽腫**) の総称として用いられてきた。現在, これらの共通の所見として Langerhans 細胞の異常増殖ないし反応性増殖が考えられ, Langerhans 細胞組織球症とよばれるようになった。

発症年齢, 全身臓器浸潤の有無, 多発性か限局性か, 合併症の有無などから上記三者に一応分類されるが, 中間型や移行型もある。本症の基本病態生理を図 7 に示す。

2 分 類

a. Letterer-Siwe 病

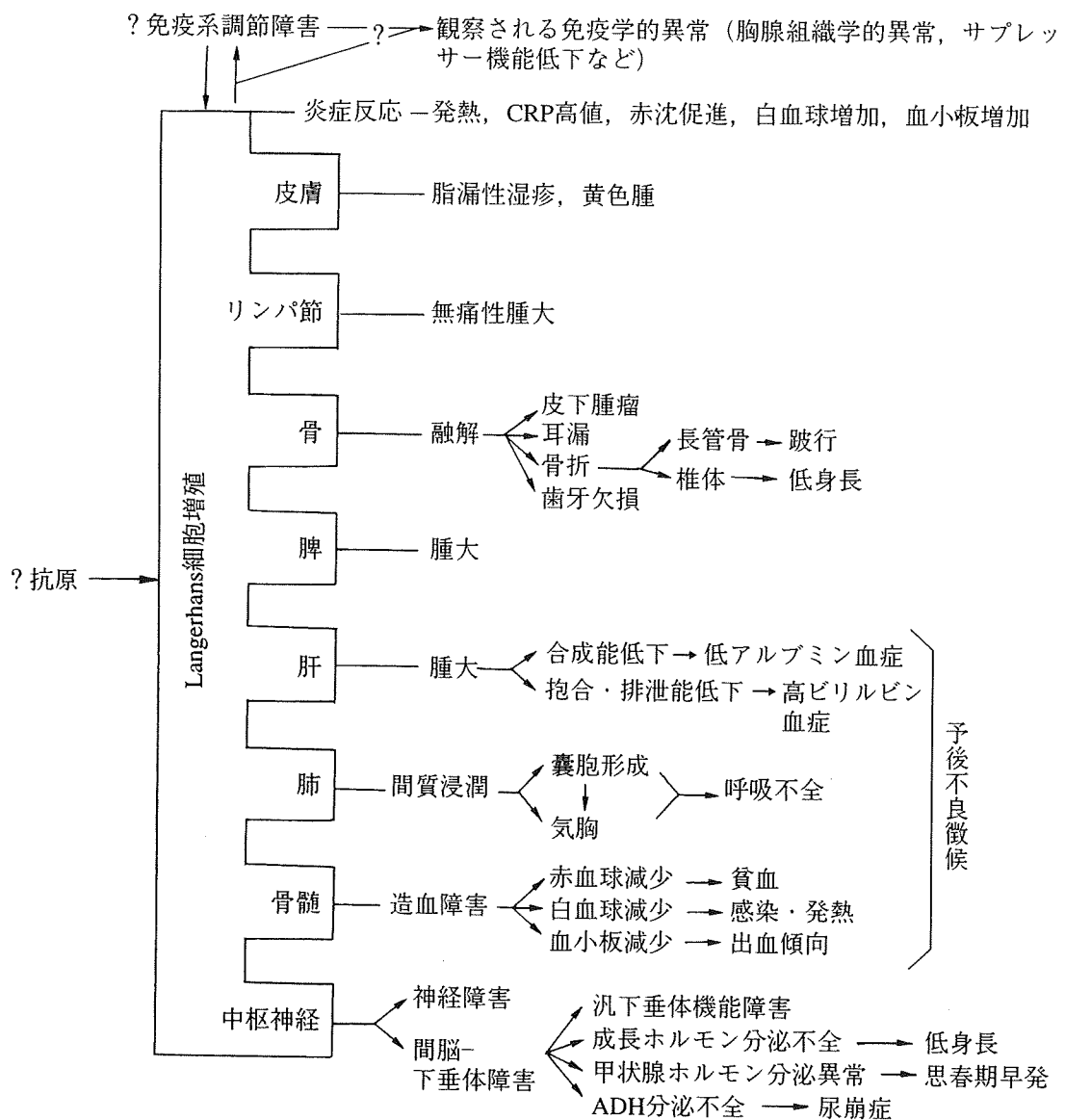
最も重症かつ悪性で広範な **臓器浸潤** がある。乳幼児に発症し, 発熱, 頭部や体幹の脂漏性湿疹(一部紫斑), リンパ節腫大, 肝脾腫を特徴とし, ほかに肺の間質浸潤や骨髓造血障害(汎血球減少症)もみられ

表 13 小児にみられる主要な組織球増殖症性疾患の分類

class I	class II	class III
抗原提示細胞の非腫瘍性増殖	抗原処理細胞の非腫瘍性増殖	抗原処理細胞の腫瘍性増殖
Langerhans 細胞組織球症 (ヒスチオサイトーシス X)	家族性赤血球貪食性リンパ組織球症 familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis (FEL) 感染症に伴う血球貪食症候群* infection-associated hemphagocytic syndrome 亜急性壊死性リンパ節炎 subacute necrotizing lymphadenitis 巨大リンパ節腫大を伴う洞組織球症 sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy	悪性細網症 malignant reticuloendotheliosis 急性単球性白血病 (FAB 分類 M5) 真の組織球性リンパ腫

*: 感染症としてはウイルスによるものが問題となることが多く, その場合 virus-associated hemphagocytic syndrome (VAHS) とよぶ.

図 7 Langerhans 細胞組織球症の基本病態生理



る。予後は極めて不良で、呼吸不全、肝不全、感染症、出血傾向(DIC)などにより早期に死亡する例も多いが、最近では化学療法による寛解例もみられる。

b. Hand-Schüller-Christian 病

好発年齢や重症度は Letterer-Siwe 病と好酸球性肉芽腫の中間にあり、**眼球突出**、**骨融解像 punched-out lesion**、**尿崩症**を三徴とする。この三徴候が診断時にそろっていることはむしろ少ない。皮膚病変や内臓病変もみられる。

c. 好酸球性肉芽腫 eosinophilic granuloma of the bone

年長児や若年成人にみられ、有痛性の腫瘍とその部の**骨融解像**が主要所見で、椎体の圧迫骨折などの病的骨折を伴うことも多い。予後は良好である。

3 検査所見

a. 生 検

病巣部位や骨髄穿刺、皮疹かリンパ節の生検が最も重要である。組織学的には肉芽腫様病変で、深い切れ込みのある核を有し、異型性に乏しく、細胞質に富む組織球がびまん性に増殖し、**S-100 蛋白**が陽性で、しばしば好酸球の浸潤がみられる。本**Langerhans 細胞**は CD1 陽性で、細胞質に電顕所見上 **Birbeck 顆粒**が認められる。

b. 画像診断

X 線像上全身骨の反応性所見に乏しい**骨融解像**(骨の膜様欠損)、長管骨や椎体の病的骨折に注意する。胸部 X 線像も肺病変を知るうえで大切である。

下垂体およびトルコ鞍の変化や各骨病変の程度と周囲への影響を知るには CT や MRI、Ga シンチグラフィも有用である。

c. 血液生化学所見、その他

乳幼児例では、骨髄造血障害による汎血球減少、肝病変によるアルブミン低下、AST、ALT やビリルビン高値などがみられる。CRP や赤沈の促進は病態を反映する。血清フェリチンが上昇する。尿崩症の検査(尿浸透圧、水制限試験、バソプレシン試験など)や下垂体機能検査(低身長など)も必要に応じて行う。

4 治 療

全身性、多発性のものに対しては化学療法[ステロイド薬、メトトレキサート(MTX)、ビンブラスチン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、エトポシド(VP-16)などの組み合わせ]を行うが、局所放線照射療法を行う。

尿崩症の治療は合成バソプレシンの点鼻補充療法が有効である。各ホルモン欠乏症には成長ホルモンや甲状腺ホルモンなどの補充を行う。

2 class II 組織球増殖症

a. 家族性赤血球貪食性リンパ組織球症 familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis (FEL)

乳幼児に発症し、病状や病態からは悪性組織球症(MH)と鑑別できない。同胞が同症を発症した場合に確定される。予後不良で、骨髄移植の適応である。

b. ウイルス関連血球貪食症候群 virus-associated hemophagocytic syndrome (VAHS)

EB ウイルスなど種々のウイルス感染に関連して、T リンパ球や NK 細胞の異常活性化により炎症性サイトカイン[可溶性 IL-2 レセプター、INF- γ 、IL-6 など]が異常高値となる(サイトカインストーム)。重症例では MH との鑑別の困難である。発熱を伴い、全身、特に頸部リンパ節腫大がみられる。

ウイルスに限らず各種の病原体感染が引き金になることもあり、infection-associated hemophagocytic syndrome (IAHS)ともよばれる。

血清フェリチンが著明に上昇し、病勢を反映する。本質的には self-limited な疾患であり、治療も特異的なものはなく、積極的な支持療法が主体となる。しかし、多臓器不全を呈する重症 VAHS にはメチルプレドニゾロンパルス療法や悪性リンパ腫に準じた治療を行う。

c. 亜急性壊死性リンパ節炎 subacute necrotizing lymphadenitis

幼児から学童にみられる良性疾患である。発熱を伴う頸部(時に腋窩)の**有痛性リンパ節腫大**がみられる。発熱は1週間~1か月に及び、悪性腫瘍や重症感染症と誤られることがある。

白血球減少、赤沈促進、CRP 強陽性、LDH 上昇などを認めるが、一過性でいずれも速やかに正常化する。生検所見が決め手となる。

3 class III 組織球増殖症

a. 悪性組織球症 malignant histiocytosis (MH)

各年齢層に発症する。原因不明の発熱持続のほか体重減少、リンパ節腫大、肝脾腫など、LCH のほぼすべての症状を呈するが、骨融解像を欠く。

検査所見は、汎血球減少、骨髄穿刺または生検標本で活発な赤血球貪食像を有する組織球由来の腫瘍細胞がみられる。肝機能障害、LDH、フェリチン、中性脂肪も上昇する。

治療は悪性リンパ腫の化学療法に準じるが、DIC を伴いやすく、予後は極めて不良である。

b. 急性単球性白血病(M5)

第11章「腫瘍性疾患」G「腫瘍各論」1「白血病」の項参照。

◆ 血友病

診断は出血症状，家族歴および検査所見から行う(表 1)。

◇ 診断基準の使い方 ◇

血友病 A は凝固第Ⅷ因子活性(FⅧ:C)が，血友病 B は第Ⅸ因子活性(FⅨ:C)

表 1 血友病の診断基準(私案)

A. 概念

血友病は先天性に血液凝固第Ⅷ因子もしくは第Ⅸ因子活性が欠如ないし低下するために幼少時から種々の出血症状を反復する疾患である。前者を血友病 A，後者を血友病 B という。いずれも第Ⅷ(Ⅸ)因子活性が<1%は重症，1~5%は中等症，>5%~<40%は軽症に分類される。X 連鎖劣性遺伝形式をとり，多くは保因者である母親を介して男子のみに発症する。

B. 主要事項

1) 出血症状

- 重症患者では乳児期後半に些細な打撲もしくは外傷で，斑状出血斑や皮下血腫を呈してくることが多い。
- 関節内出血や筋肉内出血などの深部出血が多くみられるのが特徴。
- 頭蓋内出血や腹腔内出血などの重篤な出血も時にみられる。
- 軽症~中等症患者では発症年齢が高く，自然出血はまれ。

2) 家族歴

- X 連鎖劣性遺伝形式をとり，一般に男児にのみ発症する。
- 約半数は家系に血友病患者がいない孤発例である。
- まれに女性血友病もありうる(0.5%)。

3) 検査所見

- 血友病 A では第Ⅷ因子活性が単独に低下し(40%未満)，かつ，von Willebrand 因子の機能および抗原量が正常。
- 血友病 B では第Ⅸ因子活性が単独に低下(40%未満)する。

C. 鑑別診断

1) 血友病 A

- von Willebrand 病
- 後天性血友病 A
- 血友病 AB
- 先天性第Ⅴ・第Ⅷ因子合併欠乏症

2) 血友病 B

- ビタミン K 欠乏性出血症
- 後天性血友病 B
- 血友病 AB

が欠如ないし低下する先天性凝固障害症である。血友病の診断は、①幼少時から出血症状を反復すること、②X連鎖劣性遺伝を示唆する家族歴を有すること、③FⅧ：CもしくはFⅨ：Cが単独に欠乏もしくは低下していること[血友病Aの場合は同時に von Willebrand 因子の機能および抗原量(VWF：Ag)が正常であること]、よりなされる。①と③は必須であり、②があればさらに確実である。

a 出血症状

凝血学的な重症度により出血症状に差がみられる。すなわち、FⅧ(Ⅸ)：Cが1%未満の重症型では乳幼児期から自然出血もしくは些細な打撲・外傷による出血が頻回にみられる。中等症では自然出血はほとんどみられず、軽症例では抜歯や手術、外傷後の止血困難で発症するか、スクリーニング検査で偶然診断されることが多い。また、新生児期の出血は比較的まれであるが、ときに出生後の頭血腫や帽状腱膜下血腫がみられる。初発症状として最も多いのは皮下血腫で、皮下のしこりを伴うコイン大の紫斑が数日～数週間にわたって持続かつ反復する。この他、関節内出血や筋肉内出血などの深部出血が多くみられるが、このうち反復する関節内出血は血友病に特徴的で他の出血症にはほとんどみられない。

b 家族歴

X連鎖劣性遺伝形式をとるため、血友病患者はほとんどが男児であり、女性血友病は約0.5%とまれである(平成14年度の全国調査では血友病Aは3,841名中20名、血友病Bは842名中4名が女性)。また、家系内に血友病患者がいない、いわゆる孤発例が約半数あるが、丁寧な問診を行えば家系内に出血者のみつかることがある。

c 検査所見

出血時間は理論的には正常であるが、二次止血が不良なため、検査手技によっては、延長することもある。プロトロンビン時間(PT)は正常で、活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)は延長する。確定診断は血友病AではFⅧ：Cが40%未満、かつ、VWF：Agおよびリストセチンコファクター活性(VWF：RCo)が正常であること、血友病BではFⅨ：Cが40%未満に低下していることでなされる。いずれの場合も他の凝固因子の低下を伴わない。

◇今後の方向◇

血友病の診断は比較的容易であるが、VWD Type 2Nとの鑑別は一般の検査だけでは困難である。常染色体性遺伝形式をとり男女両性に出現するため、女性血友病Aと誤診される可能性があり、慎重な診断が必要である。確定診断にはVWFの第Ⅷ因子結合能が低下～欠如していることを証明しなければならない。

◆ von Willebrand 病

診断は出血症状，家族歴および検査所見から行う(表 1)。

表 1 von Willebrand 病の診断基準(私案)

A. 概念

von Willebrand 病(VWD)は VWF の量的もしくは質的異常により一次止血不全または不良が起こり，幼児～学童期から皮膚・粘膜出血を反復する常染色体性の遺伝性疾患である。VWD はその異常により 3 つのタイプに分類されている。Type 1 は VWF の量的低下症，Type 2 は VWF の機能異常症，Type 3 は VWF 完全欠損型である。さらに Type 2 は 2A, 2B, 2M および 2N の 4 型に細分類され，Type 2A は VWF サブユニットの重合異常，Type 2B および 2M は GPIIb 依存性血小板凝集能の異常，Type 2N は第Ⅷ因子結合能の異常である。

B. 主要事項

1) 出血症状

- a. 皮膚・粘膜出血が特徴である。
- b. 幼児～学童期に鼻出血もしくは紫斑で発症することが多い。
- c. 口腔内出血や外傷・抜歯後の止血困難，消化管出血もみられる。
- d. 女性患者の場合には過多月経や分娩後の過剰出血もみられる。

2) 家族歴

- a. 多くは常染色体優性遺伝形式をとり，男女両性に発症する。
- b. Type 3 および Type 2 の一部は常染色体劣性遺伝形式をとる。

3) 検査所見

- a. 一般に出血時間は延長し，血小板数は正常(Type 2B は軽度低下)である。
- b. PT は正常で aPTT は延長し，第Ⅷ因子活性は低下する。
- c. VWF : RCo は低下する(Type 2N は正常～軽度低下)。
- d. VWF : Ag は低下する(Type 2A, 2B, 2M, 2N は正常～低下)。

C. 鑑別診断

- 1) 血友病 A もしくは血友病 A 保因者
- 2) Bernard-Soulier 症候群
- 3) Glanzmann 血小板無力症
- 4) 後天性 von Willebrand 病

VWF : von Willebrand 因子，VWF : RCo : リストセチンコファクター活性

VWF : Ag : von Willebrand 因子抗原，GPIIb : 血小板膜糖蛋白 IIb

PT : プロトロンビン時間，aPTT : 活性化部分トロンボプラスチン時間

❖ 診断基準の使い方 ❖

㊦ 診断

VWDのうち、最も多い Type 1 の診断は、①反復する皮膚・粘膜出血、②常染色体優性遺伝を示唆する家族歴、③ von Willebrand 因子抗原 (VWF:Ag) と リストセチンコファクター活性 (VWF:RCo) の低下、があれば確定する。また、①+③や②+③の場合、possible VWD と診断される。しかし、血液型が O 型では、VWF:Ag および VWF:RCo が軽度～中等度低下するので、これらが血液型別対照群の -2SD を下回ることで鑑別する。Type 2A と 2M ではともにリストセチン惹起血小板凝集 (RIPA) が低下するが、前者は VWF 高分子マルチマーが欠損し、後者は正常である。Type 2B では RIPA が亢進し、2N では第Ⅷ因子結合能が低下する。Type 3 では VWF の完全欠損がみられ、第Ⅷ因子活性 (FⅧ:C) も数%まで低下する。

❖ 今後の方向 ❖

軽症 VWD は、単に鼻血の出やすい人として見逃されている可能性があり、積極的な診断により診断率が向上するものと思われる。

5. von Willebrand 病に対する治療法は？

1 序論

血液凝固異常症全国調査平成 18 年度報告書によると、わが国における von Willebrand 病 (VWD) 生存者の報告数は 843 名で、先天性血液凝固異常症の中では、血友病 A、血友病 B に次いで 3 番目となっている¹⁾。しかし、VWD の中には軽症で診断されていないケースがかなり存在すると考えられ、その頻度は血友病 A よりもずっと多い 1% にも及ぶと推定されている²⁾。

VWD の病型は、大きく 2 つに分けられる³⁾。1 つは量的異常であり、量的異常はさらに部分的欠乏 (タイプ 1) と、ほぼ完全な欠損 (タイプ 3) に分類される。タイプ 1 の von Willebrand 因子 (VWF) 活性は通常 10 ~ 40% の間にある。一方、もう 1 つは質的異常で、4 つの病型に分類されている。すなわち、VWF は基本ユニットが重合してさまざまなサイズのマルチマーを形成するが、重合障害により血小板粘着活性の強い高分子マルチマーが選択的に欠損する病型 (タイプ 2A)、分子異常により血小板糖蛋白 Ib-IX-V (GPIb α) への親和性が異常に亢進していて、特に親和性が強い高分子マルチマーが流血中で血小板と結合するために、結果として血漿中の VWF が減少する病型 (タイプ 2B)、VWF マルチマーは通常サイズの分布にもかかわらず著しく血小板への粘着活性が低下している病型 (タイプ 2M)、第 VIII 因子への親和性の著しい低下を示す病型 (タイプ 2N) である。以下に示すように VWD の止血治療を行うにあたっては、これらの病型を考慮する必要がある (表 1)⁴⁾。

表 1 病型別にみた製剤の選択方法 (文献 4 を一部改変)

病型	通常を選択肢	代替(併用)療法
1	DDAVP*	抗プラスミン薬, エストロゲン製剤 (過多月経)
2A	DDAVP*	VWF 濃縮製剤**
2B	VWF 濃縮製剤	
2M	DDAVP*	VWF 濃縮製剤**
2N	DDAVP*	VWF 濃縮製剤**
3	VWF 濃縮製剤**	DDAVP, 血小板輸血
インヒビター陽性	rFVIII濃縮製剤	rFVIIa 製剤

* DDAVP に対する反応は患者間でかなり差があるので、あらかじめ輸注試験を行ってその効果を確認しておく (特にタイプ 2A)。もし反応が不良であれば、最初から VWF 濃縮製剤を輸注する。

** 日本で使えるのは、コンファクト F とコンコエイト HT。

2 指針

VWD の止血管理についてはさまざまなプロトコールやガイドラインが呈示されていて⁴⁻⁷⁾、

多かれ少なかれ報告者間で差異がある。たとえば、大きな手術を行う時の止血管理について Michiels ら⁷⁾ は、VWF を含有する血液濃縮製剤をまず 60 ~ 80 単位/kg, one shot で輸注し、引き続き 40 単位/kg を 12 時間毎に数日間輸注、その後は 24 時間毎に 30 単位/kg を 2 ~ 4 日間輸注する方法を提唱している。一方、Federici⁴⁾ は 50 単位/kg をボラスで投与後、同量を毎日あるいは隔日に投与して、少なくとも 7 日間は VWF 活性を 70% 以上に維持するプロトコルを提案しているが、両者のいずれが適切か、しっかりとした臨床的エビデンスがあるわけではない。そこで本稿では、臨床的に理解しやすい Federici のプロトコルを中心に治療指針を示す。

(1) DDAVP (1-deamino-8-D-arginine vasopressin, デスマプレシン注 4 μ g: 協和発酵)^{8,9)}

血管内皮細胞に作用して VWF を血中に放出させることにより、血中の VWF の濃度を増加させる。後述する血液製剤と比べて安価なことから、血液伝播性病原体の感染リスクがないことが利点で、タイプ 1, タイプ 2A およびタイプ 2M の VWD に適応がある。一方、タイプ 3 には無効、タイプ 2B には原則禁忌である。なぜかタイプ 2N の中には DDAVP の投与後、第 VIII 因子活性が著明に上昇する例がある¹⁰⁾。

用法: 国際的には 0.3 μ g/kg を 50ml の生食水に希釈後 30 分かけて緩徐に静注するやり方がスタンダードであるが、わが国では 0.4 μ g/kg を 20ml の生食水に希釈後 10 ~ 20 分かけて静注することになっている。また、欧米では、皮下注や点鼻も行われているが、わが国では認められていない (尿崩症の治療に用いられる点鼻液とスプレーは濃度が薄いため VWD には無効である)。

効果: VWF と第 VIII 因子活性 (F VIII:C) は 30 ~ 60 分以内に 3 ~ 5 倍まで上昇し、通常 6 ~ 8 時間高値を維持する (わが国の治験では 24 時間後に投与前値に復した)。同一患者での反応は間隔をおいて繰り返し投与した場合ほぼ一定しているが (ただし、短い間隔で頻回に投与すると VWF が枯渇するために効果が減弱する)¹¹⁾、VWF/F VIII:C の増加の程度には個人差があるので、タイプ 1 あるいはタイプ 2A VWD の診断がついた時点で、あらかじめ DDAVP 輸注試験を行ってその効果を確かめておく。

副作用として、一過性頻脈や頭痛がみられるが、頻回に投与しなければ抗利尿作用による低ナトリウム血症や水中毒はまれである。

(2) VWF 濃縮製剤^{12,13)}

タイプ 2B とタイプ 3 の VWD の他、DDAVP に反応が悪い全ての患者と、長期間 VWF/F VIII:C を高いレベルに維持する必要がある場合には、濃縮製剤の輸注が必要になる。わが国では 5 種類の第 VIII 因子製剤が市販されているが、このうちコンファクト F (化血研) とコンコエイト HT (ベネシス・三菱ウェルファーマ) にのみ VWF が十分量含有されている。

用法: それぞれの出血・観血的処置時の投与量の目安を表 2 に示す⁴⁾。出血をコントロールする VWF の最少濃度を明示した前方視的研究はないが、イタリアの大規模な後方視的研究では 30% 超と報告されている¹⁴⁾。

副作用: 現在使用されている製剤では少なくとも既知の血液伝播性ウイルスに感染するリスクはない。一方、繰り返し投与すると VWF とともに輸注された第 VIII 因子と患者自身が産

表2 DDAVP に対する反応が不良な von Willebrand 病患者への VWF/FⅧ 濃縮製剤の投与方法
(文献4を一部改変)

出血・処置の内容	1回投与量	投与回数	目標とする第Ⅷ因子活性
大手術	50 単位/kg	1～2 日に 1 回	少なくとも 7 日間以上 50% 以上に維持する
小手術	30	1～2 日に 1 回	少なくとも 5～7 日間は 30% 以上に維持する
抜歯	20～40	単回投与	6 時間後まで 30% 以上に維持する
特発性あるいは外傷性出血(軽症)	20～40	単回投与	6 時間後まで 30% 以上に維持する
特発性あるいは外傷性出血(重症)	50～60	初回投与	創傷治癒が終わるまでの少なくとも 7 日間は
	40	12 時間毎数日間	60% 以上に維持する
	30	24 時間毎 2～4 日間	

生じた第Ⅷ因子が合わさって第Ⅷ因子の過上昇をきたし、特に術後患者では深部静脈血栓症のリスクが増加するので、輸注している間は毎日 FⅧ:C を測定し、50～150%の間に収まるように投与量を調節することが望ましい⁴⁾。

定期補充療法: 繰り返し消化管や関節内に出血を起こす重症 VWD には、濃縮製剤 20～30 単位/kg を週 1～3 回輸注する定期補充療法が有効である^{15,16)}。

(3) その他の製剤

口腔内出血、鼻出血、消化管出血、過多月経には抗プラスミン薬が有効である。トラネキサム酸 15～25mg/kg を 1 日 3～4 回、経口もしくは静脈内に投与する。うがいなどの局所使用も有効である。後出血を防ぐため、止血確認後も数日間服用した方がよい。ただし、尿路の出血には禁忌である。その他、経口避妊薬(エストロゲン製剤)は VWD の過多月経のコントロールにきわめて有用である。

3 エビデンス

1) 吉田邦男, 他(臨牀と研究. 1986; 63: 1385-402) (prospective study)⁹⁾

目的: 日本人の血友病 A および VWD 患者に対する DDAVP の止血効果を検討する。

方法: 18 例の VWD 患者(タイプ 1 が 10 例, タイプ 2A が 8 例)に DDAVP 0.4 μg/kg を投与して、経時的に FⅧ:C, VWF 抗原量, FⅧ:リストセチン・コファクター(RCof)活性を測定したあと、出血時に投与して止血効果を評価した。

結果: タイプ 1 ではいずれのパラメータも 1 時間後に約 4 倍に増加(タイプ 2 ではそれぞれ 3, 2, 4 倍に増加)したあと漸次減少して 24 時間後に前値に復した。出血症状に対する止血効果は、著効 8 例, 有効 3 例であった。

結論: わが国の VWD 患者でも欧米からの報告とほぼ同様の効果が観察された。

2) 齋藤英彦, 他(基礎と臨床. 1993; 27: 579-600) (prospective study)¹³⁾

目的: 日本人の VWD 患者(病型は問わない)にコンファクト F を投与した時の薬物動態と止血効果を明らかにする。

方法: 16 例の VWD 患者に対してコンファクト F を、RCof 活性として 50 単位/kg を単回投与して薬物動態を検討したのち、14 症例について出血時の止血効果を検

討した、RCofの半減期はタイプ1が25.6時間、その他のタイプは14.8～16.4時間で、回収率は107～132%の間であった。止血効果はタイプ2Aが92.5%、その他はいずれも100%であった。副作用はみられなかった。

結論：本製剤はいずれの病型のVWD患者においても有用な止血薬である。

4 根拠となった臨床研究の問題点と限界

それぞれの治療製剤の有用性については多くの臨床研究で確認されているが、はじめに述べたように、さまざまな出血に対する各製剤の用法、用量については、これらを比較した大規模な前方視的研究が欠如していて、多分にエキスパートの経験に準拠している。なお、DDAVPについては、国際血栓止血学会VWF標準化委員会のもとで、薬物動態と臨床効果を併せて評価する大規模な観察研究が進行中である。

5 本邦の患者に適応する際の問題点

特にないが、DDAVPの用法、用量が日本と欧米で異なっている点に注意が必要である。

6 コメント

タイプ3 VWDの患者にVWF濃縮製剤を輸注するとVWFに対するインヒビターが発現して、VWF濃縮製剤の止血効果が失われることがある。

おわりに

日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会は、血友病Aと血友病Bに対する凝固因子補充療法のガイドラインを作成中である。今後はVWDのガイドラインも作成されて、次版の本書に掲載されることを期待したい。

■文献■

- 1) 血液凝固異常症全国調査運営委員会. 血液凝固異常症全国調査 平成18年度報告書. 東京: エイズ予防財団; 2007. p.2-9.
- 2) Rodeghiero F, Castaman G, Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand disease. *Blood*. 1987; 69: 454-9.
- 3) Sadler JE, Budde U, Federici AB, et al. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. *J Thromb Haemost*. 2006; 4: 2103-14.
- 4) Federici AB. Management of inherited von Willebrand disease in 2006. *Semin Thromb Hemost*. 2006; 32: 616-20.
- 5) Hemophilia of Georgia, USA. Protocol for the treatment of haemophilia and von Willebrand disease. *Haemophilia*. 2000; 6 Suppl 1: 84-93.
- 6) Mannucci PM. Treatment of von Willebrand disease. *N Engl J Med*. 2004; 351: 683-94.
- 7) Michiels JJ, Gadisseur A, van der Planken M, et al. Guidelines for the evaluation of intravenous desmopressin and von Willebrand factor/factor VIII concentrate in the treatment and prophylaxis of bleeding in von Willebrand disease types 1, 2 and 3. *Semin Thromb Hemost*. 2006; 32: 636-45.
- 8) Mannucci PM, Ruggeri ZM, Pareti FI, et al. A new pharmacological approach to the