

I. 基礎

オン), 内因性第X因子活性化複合体(第IX因子, 第VIII因子, リン脂質膜, カルシウムイオン) およびプロトロンビン活性化複合体(第X因子, 第V因子, プロトロンビン, リン脂質膜, カルシウムイオン)により形成される。後者は陰性荷電表面への第XII因子の接触に始まり, 第XII因子を活性化するアクセサリ経路(第XII因子, プレカリクレイン, 高分子キニノゲン)と内因性第X因子活性化複合体およびプロトロンビン活性化複合体により形成される。第XII因子はアクセサリ部分の活性化型第XII因子により活性化されるが, トロンビンによっても活性化される。第X因子は, 外因性第X因子活性化複合体と内因性第X因子活性化複合体やトロンビンにより活性化され, プロトロンビンはプロトロンビン活性化複合体によって活性化される。これによって, 前項で述べた凝固反応の問題は解決されたことになる(図4)。

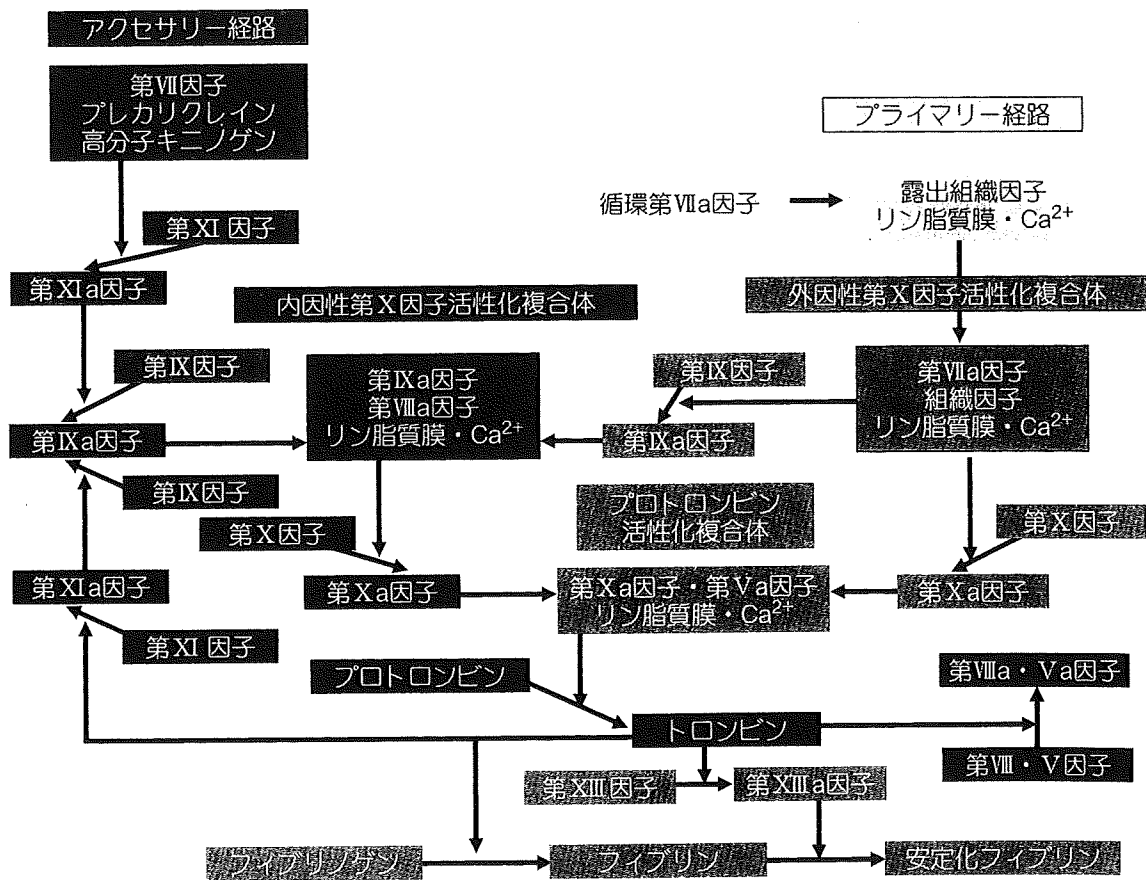


図4 近年の血液凝固機構学説

生体内の止血はプライマリー経路によって始まり, 外因性第X因子活性化複合体が重要な役割を担っていると考えられている。

(Wintrobe's Clinical Hematology, 2003 より引用改変)

おわりに

歴史的には、二人の血友病患者の血漿を混合したところ、凝固時間が正常化したことから、血友病に2つの病型（AとB）が存在することが判明したという具合に、血液凝固機構の詳細は、古くから凝固検査によって解明されてきた。近年の新しい考え方においても、第Ⅷ因子と第Ⅸ因子はともに内因性第X因子活性化複合体の重要な因子として扱われており、後の章で解説される分子生物学的解析においても、2つの凝固因子はリン脂質とカルシウムイオンを介して、緊密に関係し合い第X因子の活性化を担っていることが解説されるであろう。

血友病患者に発生するインヒビターの問題は、血友病の治療における大きな課題であり、バイパス療法と称される活性型凝固因子による治療が重要な役割を演じているが、血液凝固機構には不明確な部分も残っており、今後とも解明作業は重要である。

（福武 勝幸）

文献

- 1) 藤巻道男：検査の進め方．血液凝固検査ハンドブック（藤巻道男，福武勝幸 編），宇宙堂八木書店，東京，1992，18-26
- 2) Bummel Ziedins K, Orfeo T, Jenny NS, et al : Blood coagulation and fibrinolysis. Wintrobe's Clinical Hematology (Greer JP, Foerster J, Lukens JN, et al ed.), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2003, p677-774

II. 診断

1. 臨床症状

はじめに

血友病の臨床症状は出血に伴うもので、出血の部位および程度により様々である^{1,2)}。様々な部位に急性・反復性の出血がみられる。血友病における出血は内出血が多いのが特徴で、体内に血液が貯留して血腫となり、神経や血管を圧迫する。その結果、疼痛などの局所症状や後遺症を発現する。特に頭蓋内出血は診断の遅れにより重大な後遺症を残し、場合によっては生命にかかわる。したがって、血友病患者を診る際には、常に出血の可能性を念頭においておく必要がある。以下年齢別の出血症状のポイントにつき自験例を中心に記述する(図1, 表1)。

1. 乳児期

新生児期は動きが少ないため、出血が起こることは比較的稀であり、疾患に気付かずに過ごすことも多い。その後、成長に伴い動きが活発になってくると、皮下出血(紫斑)、皮下血腫などが増えてくる。また異常外傷出血などもみられるようになる。

1 皮下出血

血友病の初発症状として最も頻度が高く、血友病を特徴付ける代表的な出血症状の一つである。患児の活動性が高まる1歳後半以降に増加する。

● 原因

- ・皮下出血は、生後4～6カ月頃から些細な打撲や外傷、転倒などにより生じる。
- ・特に原因がない場合でも起こることがある。

● 症状と特徴

- ・皮下出血には点状出血と斑状出血とがあるが、血友病ではほとんどが斑状出血である。

成長するにしたがって、いろいろな出血に対処することになります。

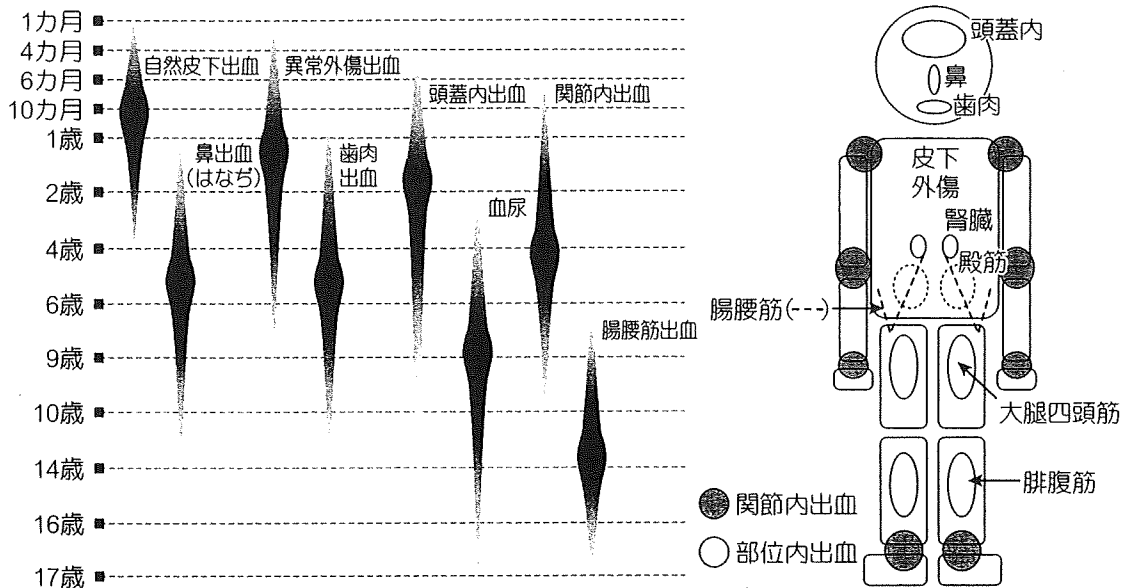


図1 血友病の主な出血の種類と好発年齢および出血部位³⁾

関節内出血は活動性が高まる1歳以降より始まり、2～6歳時にピークがみられ、血尿や腸腰筋出血は比較的年長児にみられる。

表1 部位別出血頻度 (%)

	奈良県立医科大学 附属病院	神奈川県立 こども病院	静岡県立 こども病院
異常外傷出血	71	95	65
口腔内出血	80	56	40
関節内出血	87	87	85
自然いっ血斑血腫	96	78	80
歯肉出血	28	47	45
鼻出血	55	31	35
血尿	29	29	30
胃腸管出血	17	2	3
頭蓋内出血	17	18	21
腸腰筋出血	—	18	15

- ・斑状出血は深部に起こるため紫斑を呈する。
- ・打撲後半日～数日後に、腫瘍状の皮下血腫が発現することが多い。

II. 診断

表2 頭蓋内出血例のまとめ(静岡県立こども病院)

1. 低年齢層, 特に2歳以下の発症が多い。
2. 再発を45%に認めており, その約8割が2年以内に起こっている。
3. 外傷歴が明らかな人は1/4のみであった。
4. 低年齢層では本人の訴えが乏しく, 外傷歴も不明であり, 不機嫌・嘔吐・痙攣が初発症状となることが多い。
5. 後遺症を残している例は, 乳児期発症例が大半である。
6. 家族歴があり保因者であることが事前にわかっている妊婦に関しては, 産科医との連携が重要となる。

- ・特に広範な皮下出血斑は溢血斑と呼ばれる。
- ・皮下出血は, 下腿前面, 肘, 膝, 頭部, 顔面(特に額), 胸, 臀部などに起こりやすい。

2 異常外傷出血

出血症状のなかでも頻度が高いものの一つである。

原因・特徴としては, 事故や外傷, またはごく小さな外傷や病院での採血や小手術の後に止血困難となり血友病と診断されることもある。

3 頭蓋内出血(表2)

頭蓋内出血は, 血友病による出血の死因の第一に挙げられ, 重大な後遺症が残ることも多い。新生児に起こることもあり, 注意を要する。頭蓋内出血による症状は様々で詳しくは後述する。

2. 幼児期(満1歳～6歳)

幼児期になり, 「はいはい」や「つかまり」立ちをするようになると, 皮下出血の頻度が高くなり, また血友病の代表的な出血症状である関節内出血がみられるようになる。さらに歯肉出血や鼻出血も発現するなど, 血友病の出血症状は, この時期から始まることが多い^{4,5)}。

1 関節内出血

血友病の最も特徴的な出血症状で, 歩行を始める1歳半～2歳ほどからみられるようになる。幼児期は, 足関節の出血から始まり, 次いで, 膝, 股関節の出血が起こることが多い。出血状況は, 重症度によって異なる。重症例では原因不明の自然出血が多く, 頻度も高い。中等症例では軽い外傷により起こる。軽症例では, ほとんどが大きな外傷や手術時に限られる。

● 症状

- ・関節の疼痛, 熱感, 腫張, 可動域制限が中心である。

- ・急性の関節内出血では、前兆として関節の違和感（むずむずする、硬くなったなど）や熱感、倦怠感などがみられることがある。
- ・出血量はさほど多くならないが、関節腔は狭いため少量の出血でも内圧が上昇し、強い痛みを感じることもある。

● 特徴

- ・膝、肘、足、肩および股関節では、出血を繰り返すことが多い。
- ・出血を繰り返すことにより滑膜の炎症および変性が進行して血友病性関節症を生じ、関節周囲の筋萎縮もみられる。
- ・さらに関節症が進行すると、関節軟骨が破壊され、機能低下や可動域制限、筋萎縮、関節拘縮などが生じADL（日常生活動作）が障害される。

2 歯肉・口腔内出血

口腔内出血の発生場所は歯肉が最も多いが、上口唇小帯、舌小帯、口唇、舌などにも起こる。

● 原因

- ・咽頭炎や扁桃腺炎、歯肉周囲炎などの炎症が原因となりやすい。
- ・わずかな切傷や咬傷によっても発現する。
- ・乳歯や永久歯の萌芽や脱落が原因となることがある。
- ・う歯や抜歯の歯科的処置が原因となることがある。

● 症状と特徴

- ・血腫は、縮小と増大を繰り返す。
- ・出血部位に血腫を形成することがある。時には大きな血腫を生じ、嚥下困難や呼吸困難を起こすことがある。
- ・口腔粘膜内は線溶活性が高いため、いったん止血しても再出血しやすい。

3 鼻出血

1歳前後より学童前にかけて好発する。

● 原因

- ・鼻腔はもともと出血しやすい部位であり、風邪、鼻炎、打撲、鼻ほじりなどで容易に出血する。

● 症状と特徴

- ・鼻出血は繰り返すことが多く、時に大量出血する。

II. 診断

3. 学童期以降

学童期に入ると、腸腰筋出血などの筋肉内出血や血尿が発現する。また膝や足、股、肘関節をはじめ関節内出血の頻度が増し、再発を繰り返すことにより滑膜が慢性的な炎症を起こす^{6~10)}。

1 腸腰筋出血（筋肉内血腫）

腸腰筋には腰椎と大腿骨を結ぶ大腰筋と、骨盤と大腿骨を結ぶ腸骨筋とがあり、主に股関節の屈曲に参与する。学童期に入りスポーツや激しい運動をするようになると、腸腰筋出血のリスクが高まる。

● 原因

- ・打撲や外傷後および運動が原因となることが多いが、明らかな誘因がない場合もある。

● 症状と特徴

- ・疼痛、腫脹、股関節の運動障害を生じる。
- ・出血部位付近に血腫を生じて付近の神経や血管を圧迫するため、下肢に激しい痛みや知覚鈍麻、しびれ、循環障害などを生じることがある。
- ・激しい疼痛により患者はしばしば大腿を伸展できず、臥位で股関節を屈曲する腸腰筋出血体位をとる。
- ・大量失血となり、貧血をきたすこともある。

2 その他の筋肉内出血

関節内出血と並びよくみられる出血症状である。症状や治療法は腸腰筋出血とほぼ同様である。

● 原因

- ・激しい運動や打撲、無理な姿勢での運動や重いものを持ったことにより発現することが多い。

● 症状と特徴

- ・腸腰筋出血同様、出血部位に疼痛、腫脹、当該関節の運動障害などを生じる。
- ・患部に血腫を生じ、周囲の神経や血管を圧迫して、激しい疼痛や神経麻痺、運動障害、循環障害をきたすことがある。
- ・筋肉内出血が遷延すると、筋力低下や当該関節の拘縮などの後遺症を残す。

3 血尿

血尿は、12歳以降の年長児や成人の重症例で多くみられ、出血部位は尿細管または糸球体であることが多い。

● 原因

- ・腰部の打撲や結石，尿路感染や炎症などが誘引となる。明らかな原因なく起こる場合がある。

● 症状と特徴

- ・腹痛や腰痛を伴う場合，腎臓疾患の鑑別を要する。再発することが多い。

4 消化管出血

消化管の様々な部位で出血が起こるが，特に消化性潰瘍は発生頻度が高く，大量出血を起こすこともあるため，注意を要する。

● 原因

- ・消化性潰瘍，胃炎，腸管血腫，逆流性食道炎，静脈瘤，Mallory-Weiss（マロリー・ワイス）症候群，憩室炎などが主な原因となるが，出血点が特定できない場合も多い。

● 症状と特徴

- ・吐血やタール便がみられる。大量出血によるショックを起こすこともある。
- ・上部消化管出血では出血してから，血液が便に混じって排出されるまでに日数を要するため，早期発見が困難である。

4. 特に注意する頭蓋内出血

頭蓋内出血は生命にかかわる重大な出血症状であり，血友病患者の5～20%が経験するといわれている。頭蓋内出血は緊急を要するため，臨床的に出血が疑われた場合は，CT（コンピュータ断層撮影）などの検査をする前にまず補充を開始することが重要である。ただし，外科的介入は慎重に行うべきである。

代表的な頭蓋内出血としては，硬膜外出血，硬膜下出血，くも膜下出血，脳実質内出血などがあり，頻度はほぼ同程度といわれている（図2）。

● 原因（図3）

- ・転倒による頭部打撲や外傷および感冒が引き金となり起こることが多い。
- ・軽症型の場合には軽い打撲や外傷後に起こることが多い。
- ・全体の60%は誘因が不明とされている。特に乳幼児期は，特別な誘因なしに突然発症することが多く，発見が遅れる傾向がある。

II. 診断

- ・打撲後数日が経過してから発症することもあるため、外傷歴など原因となる事象に心あたりがなくても、頭蓋内出血を疑わせる症状が発現した場合は、頭蓋内出血を考慮して対応すべきである。

- ・頭蓋内出血の既往歴がある場合は、再発率が高い。

● 発生頻度 (表 3)

- ・血友病患者の全年齢層における頭蓋内出血発生頻度は約 20%前後といわれているが今回、平成 19 年度の QOL 全国調査では 22.1%であった。
- ・頭蓋内出血は血友病患者の死因の 1/2 ~ 1/3 を占める。
- ・血友病の重症度は頭蓋内出血の発症頻度に影響しないとの報告もあるが、一般的には凝固因子活性 1%未満の重症例に多い。
- ・血友病 A と血友病 B との間には差はないと報告されている。

● 初発症状 (表 4)

- ・主な症状は、一般の頭蓋内出血と同様で、嘔気・嘔吐、頭痛、痙攣、傾眠傾向などが認められる。
- ・乳幼児の場合、不機嫌、発熱、元気がないなど感冒様症状を呈することが多い。

● 出生直後の頭蓋内出血 (表 5)

- ・新生児の頭蓋内出血発症率は全出生児の 0.1 ~ 1.5%といわれているが、血友病新生児の頭蓋内出血発症率は 1 ~ 4%と、きわめて高い。
- ・頭蓋内出血が血友病児の初発症状になることも多く、血友病との診断がつく前の発症とな

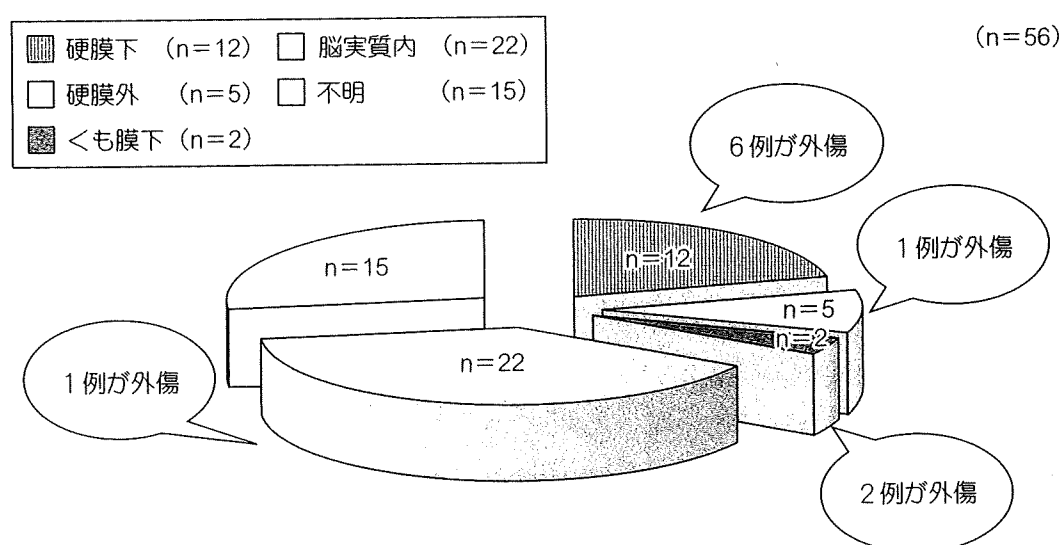


図2 血友病患者における頭蓋内出血部位 (静岡県立こども病院)
静岡県立こども病院では出血部位として脳実質内が約 4 割を占めている。

1. 臨床症状

厚生労働省「血液凝固異常症のQOLに関する研究」：平成19年度調査¹¹⁾
(n=184)

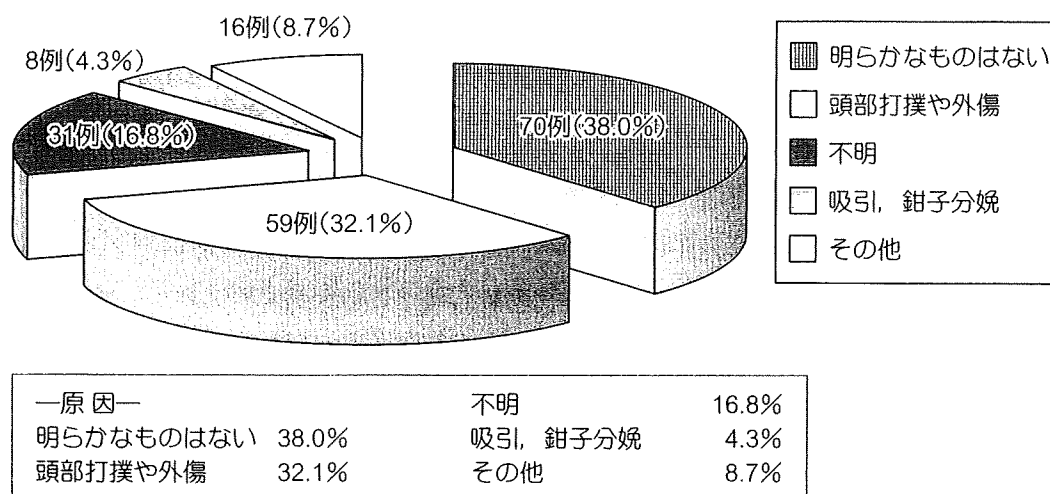


図3 わが国における頭蓋内出血の原因
QOL 全国調査では約4割が誘因が不明となっている。

表3 血友病頭蓋内出血の発生頻度

	静岡県立こども病院	平成19年度調査報告：厚生労働省 「血液凝固異常症のQOLに関する研究」 ¹¹⁾
ICHの発生率	18.8% (31/165例；A 29例、B 2例)	22.1% (184/831例)
発生回数	(のべ56回)	
	1回 17例 (55%)	
	2回 5例	
	3回 7例 (45%)	
	4回 2例	
重症度別発生率		
	重症 26.0%	重症 25.1%
	中等症 10.0%	中等症 20.4%
	軽症 6.0%	軽症 16.9%
発症年齢1カ月未満		16.9%

約半数の症例で、頭蓋内出血 (ICH) の再発がみられた。また、出血は重症度には関係なく認めている。

- るため、家族や医療関係者の注意が行き届かず、発見や治療が遅れがちである。
- ・脳機能障害や、発達遅延、四肢麻痺などの後遺症を残すことが多い。
 - ・早期診断のためには血友病保因者の出産に関して小児科医と産婦人科医との連携が重要となる。

II. 診断

● 頭蓋内出血の予後 (表 6)

- ・血友病患者の頭蓋内出血で、後遺症を残す率については、9.7%～47%と報告によって大きく異なる。後遺症を残すリスク関連因子としては、低年齢での発症、治療が遅いまたは不十分、外傷性の頭蓋内出血、広範な出血などが挙げられる。
- ・頭蓋内出血の治療として乳幼児期に大量の補充療法を行った結果、インヒビターが出現するリスクが指摘されている。

以上が出血による急性期症状であるが、出血、特に関節内および筋肉内に出血を繰り返すことによる慢性症状がみられる。

表 4 血友病患者における頭蓋内出血 31 例の初発症状 (静岡県立こども病院)

症 状	≤ 2 歳	> 2 歳
頭痛	△	◎
嘔気・嘔吐	○	○
痙攣	○	○
不機嫌	◎	△
発熱	○	△

2歳以下の児では、訴えが乏しく感冒症状に似ていることが特徴であった。◎, ○, △の順に頻度が高い。

表 5 出生直後頭蓋内出血 5 例の概要⁹⁾

(静岡県立こども病院)

例	出血部位	家族歴	分娩様式	後遺症
1	帽状腱膜下	家族歴あり	吸引分娩	知能障害
2	不明	家族歴なし	不明	言語遅滞
3	硬膜下	家族歴なし	鉗子分娩	知能障害
4	脳実質内	母保因者	正常分娩	なし
5	脳実質内	母保因者	不明	なし

診断に時間を要し、製剤投与が遅れた症例で、重篤な障害を残している。産婦人科医との連携が重要となる。

表 6 血友病頭蓋内出血例の予後 (静岡県立こども病院)

死亡率 3% (1/31 例)

後遺症

発生率 42% (13 例 / 31 例)

出血時年齢: 7 カ月 (出生時～14 歳)

10 例が乳児期発症

後遺症内容: 精神発達遅延 (MR) 3 例
 言語遅延 4 例
 てんかん 5 例
 片麻痺 5 例
 多動 2 例
 境界知能低下 1 例

厚生労働省「血液凝固異常症の QOL に関する研究」 n = 184 平成 19 年度調査報告 ¹¹⁾	
一 原 因	
後遺症なし	62.7%
症候性てんかん	6.8%
運動障害	9.6%
知能障害	20.9%

5. 血友病の慢性症状 (図4)

特定の関節に出血を繰り返すことにより慢性滑膜炎が起こり、この慢性滑膜炎が持続することにより、関節の不可逆的な変化が起こる。この変化は滑膜や軟骨、関節包、靭帯、骨、筋肉などの周囲のあらゆる組織に影響を及ぼす。またこれらにより関節機能が低下し、さらに出血しやすくなるという悪循環が生じる。

1 慢性滑膜炎

特定の関節に出血を繰り返すことにより、滑膜に慢性的な炎症が生じる。通常10～20歳に起こることが多いが、重症例で補充療法が不十分な場合には低年齢でも起こる。症状としては滑膜の増殖・肥厚により関節全体がぶよぶよした感じに肥厚する。痛みはさほどなく、関節可動域も比較的保たれているが、筋萎縮のみられることが多い。

2 血友病性関節症

特定の関節に出血を繰り返し、慢性滑膜炎が持続すると、関節軟骨に不可逆的な変化が生じる。主に10歳以降に生じる。症状としては痛みを伴う場合と伴わない場合とがある。初期には軟部組織の腫脹、骨端部の過成長、骨粗鬆症が起き、軟骨の障害が進むにつれ、軟部組織の拘縮や筋萎縮、関節の変形などが生じ、関節が屈曲した状態で拘縮することが多い。関節症が慢性になると、滑膜や関節包の線維化により、関節の腫脹はむしろ軽減する。

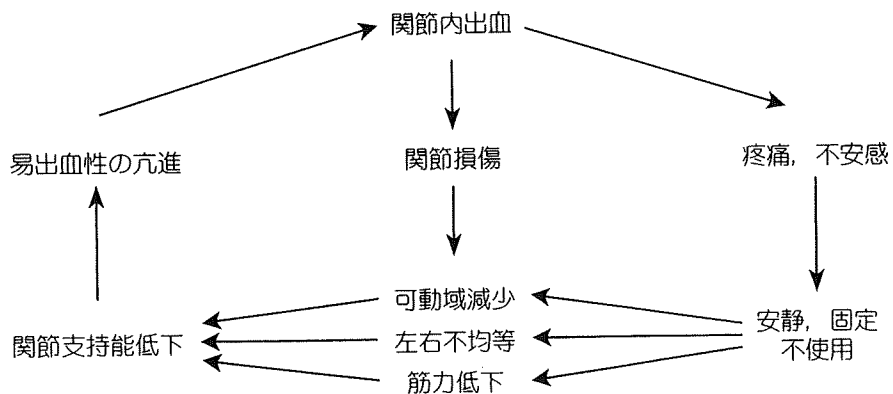


図4 再出血による悪循環と血友病性関節症の成立

特定の関節で出血を繰り返し、慢性滑膜炎が持続することにより血友病性関節症へ移行する。

II. 診断

3 血友病性偽腫瘍

骨膜下出血など、主に骨に接した筋肉への出血に対する補充療法が不十分の場合に起こることが多い。筋肉内に出血を繰り返すことにより、血腫が肥大して骨破壊をきたし、軟部組織へも波及して偽腫瘍となる。症状としては、成人は骨盤や大腿骨などに生じやすく、進行は緩徐である。初期は反復性の深部痛が認められるが、いったん偽腫瘍が形成されると痛みもなく、日常生活に影響を及ぼさないため治療が遅れる傾向がある。小児期は手足の小さな骨に生じやすい。進行は急速で、隣接する骨にも波及する。放置すると、偽腫瘍は神経系や循環系を圧迫したり、骨を圧迫して骨折を起こしたりし、四肢機能を奪うこともある。

4 骨折

運動障害を生じている関節周囲の骨折が多い。血友病性偽腫瘍による圧迫、骨粗鬆症などによっても骨折が起こる。

5 血友病性嚢腫

補充療法が不十分で、筋肉内出血を繰り返すことにより筋肉内にできた血腫が、次第にその外側に線維性のカプセルを作ることによって生じる。臀筋や大腿筋などの大きな筋肉にみられる。症状としては、出血を繰り返すことによりカプセルは徐々に肥大し、周囲の神経や臓器を圧迫したり、感染巣となることがある。

(三間屋 純一)

◀ 文 献 ▶

- 1) 三間屋 純一, 谷口和彦, 黒木久美子: 血友病A, 血友病Bと出血傾向. 小児内科 20 (7): 981-986, 1988
- 2) 三間屋 純一: 小児領域の診断と扱い方; 血友病. 小児科診療 55: 2367-2379, 1993
- 3) 三間屋 純一: 患者さん指導のためのガイドブック; 血友病. ファーマーインターナショナル, 東京, 1997
- 4) 三間屋 純一: 子どもの難病へのアプローチ; 血友病. 小児看護 24 (4): 521-527, 2001
- 5) 三間屋 純一: 小児血液性疾患におけるインフォームドコンセント. 日小血会誌 15: 150-160, 2001
- 6) 三間屋 純一: 血友病患児を初めて診る小児科医へのメッセージ. 日小血会誌 17: 143-148, 2003
- 7) 三間屋 純一: 血友病A, 血友病Bと von Willebrand 病. 小児診療 68 (7): 1247-1257, 2005
- 8) Textbook of hemophilia/edited by Christine A. Lee, Erik Berntorp, W. Keith Hood; with a foreword by Louis M. Aledort. 2005 by Blackwell Publishing Ltd
- 9) 堀越泰雄, 三間屋 純一: 血友病の包括医療と患者会との連携. 日小血会誌 22: 188-198, 2008
- 10) 血液凝固異常症全国調査運営委員会: 厚生労働省委託事業 血液凝固異常症全国調査 平成 19 年度報告書. 2008
- 11) 瀧 正志, 白幡 聡, 三間屋 純一ほか血液凝固異常症 QOL 調査運営委員: 厚生労働省委託事業 血液凝固異常症の QOL に関する研究 平成 19 年度調査報告書. 2008

1. 血友病の止血治療

1) 補充療法

(iv) 類縁疾患

はじめに

血友病類縁疾患の患者が出血時や手術などの観血的処置を行う際には、不足した凝固因子活性を補正するため血液凝固因子製剤や新鮮凍結血漿（FFP：fresh frozen plasma）による補充療法が行われる。FFPにはあらゆる凝固因子と凝固阻止因子，線溶因子，線溶阻止因子が含まれている。しかし，個々の因子はそれほど多量に含まれてはいないので，必要な凝固因子を必要量補充しようとする，volume 負荷になってしまう危険性がある。輸血の副作用や他国に比したわが国での FFP の過剰使用の背景を考慮し，血液製剤の適正使用の推進を主たる目的として 2005 年に血液製剤の使用指針¹⁾が策定された。

同指針では，凝固因子の補充を主目的とした FFP の投与は，他に安全で効果的な血漿分画製剤あるいは遺伝子組換え製剤などの代替医薬品がない場合にのみ適応となること，血液凝固因子欠乏症にはそれぞれの濃縮製剤を用いることが原則であると規定している。すなわち，血液凝固第 V，第 XI 因子欠乏症に対する濃縮製剤は現在のところ供給されていないため，両因子のいずれかの欠乏症またはこれらを含む複数の凝固因子欠乏症では FFP が適応となる。フィブリノゲン欠乏症には濃縮フィブリノゲン製剤，第 XIII 因子欠乏症には濃縮第 XIII 因子製剤，第 VII 因子欠乏症には遺伝子組換え活性型第 VII 因子製剤または濃縮プロトロンビン複合体制剤，プロトロンビン欠乏症，第 X 因子欠乏症には濃縮プロトロンビン複合体制剤による治療が可能であり，FFP の適応とはならないと述べられている。

血友病 A，B 以外の凝固因子欠乏症の補充療法を表 1 に示す。投与量や投与間隔は患者の重症度と出血の程度，それぞれの凝固因子の必要な止血レベル，生体内半減期や回収率を考慮し，治療計画を立てる必要がある。十分な凝固因子製剤の補充療法が行われていても，手術時の出血量などにより変動することがあるため，臨床症状と術前・術後の凝固因子活性のモニタリングを行い，適宜投与量，投与間隔を変更しながら止血管理を行うべきである。FFP や血漿由来

表1 各種凝固因子欠乏症の治療法(薬)と欠乏している凝固因子の半減期、止血のための凝固因子最小必要量

疾患名	治療薬	商品名	血漿区分	保険適用	欠乏している凝固因子の半減期	止血のための凝固因子の最小必要量
フィブリノゲン欠乏症	・乾燥人フィブリノゲン	フィブリノゲンHT-Wf	血漿由来	あり	2~4日	60~100 mg/dL
プロトロンビン欠乏症	・プロトロンビン複合体製剤	PPSB-HT「ニチャク」	血漿由来	なし	3~5日	10~25%
第V因子欠乏症	・FFP(新鮮凍結血漿)				12~15時間	25%
第VII因子欠乏症	・プロトロンビン複合体製剤 ・遺伝子組換え活性化型血液凝固第VII因子製剤	PPSB-HT「ニチャク」 ノボセブ	血漿由来 遺伝子組換え	なし なし	2~4時間	10~25%
第X因子欠乏症	・プロトロンビン複合体製剤	PPSB-HT「ニチャク」	血漿由来	なし	30時間	10~15%
第XI因子欠乏症	・FFP(新鮮凍結血漿)				30~74時間	30%
第XII因子欠乏症	必要なし	-	-	-	50~70時間	15~30%
第XIII因子欠乏症	・ヒト血漿由来乾燥血液凝固第XIII因子	ファイプロガミンP	血漿由来	あり	5~13日	2~3%

Ⅲ. 治療

の凝固因子製剤の使用時には、感染症や同種免疫反応などの危険性を常に念頭におき、輸注の適応を十分に吟味する必要がある。

1. フィブリノゲン欠乏症

フィブリノゲンは血液凝固機構の最終段階や血小板凝集²⁾に関与するほか、接着因子として創傷の治癒機転に関与し、感染・外傷・手術などの外的侵襲時にも増加する。また、フィブリノゲンは妊娠の成立、維持の必須因子である。フィブリノゲン欠乏症は肝臓でのフィブリノゲン合成障害に基づく常染色体劣性遺伝のきわめて稀な出血性疾患であり、200万人に1人の割合で発症すると推測されている。男女差はなく、近親婚が原因となることが多い。

本疾患患者は血友病患者ほど頻繁に出血することはなく、出血性関節症を生じることは稀である。出血症状は軽度から重度まであり、出産時の臍出血や、粘膜表面からの後期出血が筋肉内や関節内に及ぶこともある。女性では排卵に伴う卵巣出血により腹腔内出血を生じることもある³⁾。また、しばしば自然流産の原因になる。死因は脳出血が多い。

フィブリノゲン欠乏症では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)、TT(トロンビン時間)はすべて異常となる。ホモ接合体ではPT、APTT両系ともに延長し、TTも延長するが、ヘテロ接合体ではPTは軽度異常あるいは基準範囲内、APTTは基準範囲内であったとする報告もある⁴⁾。その異常は正常血漿か、フィブリノゲン溶液を混和すると補正される。フィブリノゲンを消費するような凝固異常がないにもかかわらず、フィブリノゲン濃度が低下していることから診断可能である。出血時間も延長し、血小板凝集も障害される。

治療はフィブリノゲン製剤(乾燥人フィブリノゲン製剤:フィブリノゲンHT-Wf[®])を用いる。フィブリノゲンの止血レベルは60 mg/dL以上であり、安全に開腹手術を行うには100 mg/dL以上必要であるとされている。血漿フィブリノゲン値を約100 mg/dL上昇させるためには、フィブリノゲン製剤100 mg/kg必要である。したがって、最低止血レベルを保つには初期投与量は60 mg/kg以上要する。また、妊娠中は自然流産や早産を避けるためにフィブリノゲン製剤の補充療法が必要である。補充療法を行わないと妊娠5週頃より出血が始まり、妊娠6～8週で自然流産となる。妊娠が判明したとき(妊娠4週)からフィブリノゲン製剤の輸注を2 g/週の割合で開始すれば妊娠は維持される。流産や常位胎盤早期剥離を防止するためには、フィブリノゲン量を適宜増加し、妊娠中は血中フィブリノゲン値を少なくとも60 mg/dL以上、できれば100 mg/dL以上に、帝王切開などの手術時には120 mg/dL以上に、そして陣痛発来時には200 mg/dL以上にすることが安全に経膈分娩を行う最低量であると考えられている⁵⁾。フィブリノゲン製剤輸注後の生体内半減期は2～4日であるが、手術時や出血時には消

費により半減期が短縮することがあるため、血漿フィブリノゲン値のモニタリングが必要である。

一方、フィブリノゲン製剤の投与により血小板凝集能が亢進するため、血栓を生じやすい状態となる。フィブリノゲン製剤の投与後に肺塞栓を生じた報告や⁶⁾、フィブリノゲン製剤の投与前に予防的にヘパリンを投与し、血栓症を予防しえたという報告もある⁷⁾。また、フィブリノゲン製剤の反復投与による抗体産生やアナフィラキシーショックを生じた報告例⁸⁾、脱感作療法を併用して手術を行った報告例もある⁹⁾。また、本症では創傷治癒の遅延も認められ、腸管吻合後の縫合不全のリスクファクターとなり、フィブリノゲン製剤の補充療法が必要となることもある。

2. 異常フィブリノゲン血症

構造が異常で機能が変化したフィブリノゲン分子を産生する常染色体優性遺伝の疾患である。フィブリノペプチド放出障害、フィブリン多量体形成障害、第XIIIa因子による架橋形成障害などがある。これまで300例以上の異常フィブリノゲン血症の家系が報告されている。約50%の家系では無症状であり術前検査により発見され、約25%に異常出血が、15%の患者には血栓傾向がある。一部の患者には、出血傾向と血栓傾向の両者を認める。出血症状は軽度であり、鼻出血、月経過多、軽度～中等度の術後出血がみられる。自然流産の原因ともなり、分娩後に過剰出血や血栓塞栓症の出現することもある。PT、APTT、TTは一般に延長する。

診断は免疫学的検査でフィブリンノゲン量が正常と判定されるにもかかわらず、機能するフィブリノゲンが異常に少ないことから診断される。出血時や手術を予定している患者では、フィブリノゲン製剤による補充療法が必要である。血栓塞栓症には、抗凝固療法の標準的な治療を行う。

3. 第II因子欠乏症(プロトロンビン欠乏症)

プロトロンビン濃度の著明な減少またはプロトロンビンの機能異常のいずれかによって生じ、両者ともにトロンビンの生成が障害され、止血困難を生じる。常染色体劣性遺伝形式をとる。ホモ結合体症例では、PTおよびAPTT両系の延長が認められる。プロトロンビンの定量により、プロトロンビン濃度の著明な減少が確認される。異常プロトロンビン血症の診断には、活性と抗原量の両者を測定する必要がある。免疫電気泳動検査により、一部の異常プロトロンビン血症を検出できる。プロトロンビンの欠損状態により、粘膜皮膚出血、軟部組織出血など、様々な症状を生じうる。プロトロンビン値が1%以下であれば自然に出血する可能性があり、

Ⅲ. 治療

関節内出血も生じうる。

治療には、濃縮プロトロンビン複合体製剤 (PPSB[®]-HT「ニチャク」) が用いられる。この製剤の 500U (25mL) 中には第Ⅱ因子が 690U, 第Ⅹ因子が 663U, 200U (10mL) 中には、第Ⅱ因子が 282U, 第Ⅹ因子が 267U 含まれている。打撲傷や軽度の体表面の出血は、特殊な治療を必要としない。プロトロンビンの半減期は 3～5 日と長いので、ほとんどの出血には 1 回投与すれば十分である。通常、プロトロンビンを 10～25% に保てば止血は十分である。

4. 第Ⅴ因子欠乏症

常染色体劣性遺伝の疾患である。第Ⅴ因子欠損によることが多いが、第Ⅴ因子の機能障害が原因になることもある。パラ血友病 (血友病類似症) とともに名付けられている。ホモ接合体は中等度の出血を生じる。ヘテロ接合体は通常は無症状である。出血の程度は軽症から中等症まで様々であり、皮膚粘膜出血および血腫が最も一般的な症状である。第Ⅴ因子活性が 1～10% の患者では、終生にわたって出血傾向がみられ、出血症状としては、斑状出血、鼻出血、歯肉出血、皮膚裂傷からの過剰出血、女性ではしばしば重度の月経過多が生じる。関節内出血や脳出血の報告もある。外傷、抜歯、外科手術のあとに重篤な出血が生じることもある。PT, APTT 両系の凝固時間の延長が認められ、時に出血時間も延長する。第Ⅴ因子定量により第Ⅴ因子濃度の低下が確認されれば診断となる。

治療は FFP に限定される。FFP 中の第Ⅴ因子は速めに消失するため、調製後 2 カ月以内の FFP を使用することが重要である。凝固第Ⅴ因子の半減期は 12～15 時間である。重症もしくは軽症であっても遷延する出血には FFP の補充療法が必要である。止血するには第Ⅴ因子活性が 25% あれば、ほぼ十分である。重症の第Ⅴ因子欠乏症の治療では FFP をまず 10～20 mL/kg を静注し、続いて 12 時間おきに 5～10 mL/kg を 7～10 日間続ければ、通常は止血可能である。小さな裂傷は局所的な処置で十分である。鼻出血や歯肉出血には、抗線溶療法が有効である。

5. 第Ⅶ因子欠乏症

常染色体劣性遺伝の形式をとり、発症頻度は 50 万人に 1 人という稀な疾患である。通常ホモ接合体、あるいは複合ヘテロ接合体の場合にのみ発症する。第Ⅶ因子の生合成低下、機能の低下した第Ⅶ因子の合成、あるいはこの両者が発症の原因となる。PT は著明に延長するが、APTT は正常範囲内である。第Ⅶ因子定量検査で、第Ⅶ因子の著明な低下を認め診断可能である。遺伝子変異は分子生物学的手法で検出する。稀に、第Ⅶ因子と第Ⅹ因子、第Ⅶ因子と第Ⅸ

因子,あるいはすべてのビタミンK依存性凝固因子の遺伝性欠損症がある。

本症の出血傾向は血友病と比較すると軽微であるが,第Ⅶ因子レベルが1%以下の患者では,重症血友病Aあるいは血友病Bに類似した重篤な出血を生じることがある。稀に,非外傷性の頭蓋内出血や頻繁な粘膜出血が生じることがある。第Ⅶ因子レベルが5%以上ある患者のほとんどは,歯肉出血,鼻出血,月経過多,打撲痕が特徴である。補充療法は関節内出血や脳出血の重症出血患者に必要となる。第Ⅶ因子欠損の程度,出血の既往,手術部位(抜歯,扁桃腺手術,泌尿生殖器など)によっては過剰出血の生じることがあるため,手術前に補充療法が必要なこともある。皮膚の損傷は局所の止血のみでよい。

第Ⅶ因子欠乏症に対する補充療法について,Zimmermannらは第Ⅶ因子活性が10%以下の手術では補充療法が必要であり,特に術後3日間は15%以上に保つべきであると述べている¹⁰⁾。補充療法はプロトロンビン複合体製剤が使用される。第Ⅶ因子レベルが10~25%のレベルが得られれば止血は可能である。第Ⅶ因子の血漿半減期は2~4時間と短く,FFPによる治療は循環血液量の過剰が生じるために困難なことが多い。プロトロンビン複合体製剤で第Ⅶ因子の補充療法を行うと,他の凝固因子活性の上昇により凝固能が亢進し,血栓形成などの合併症を併発した報告もある¹¹⁾。

近年,本疾患における遺伝子組換え活性型第Ⅶ因子製剤(rFⅦa,注射用ノボセブン®)の有用性が報告されている。花房らは第Ⅶ因子欠乏症患者に対するrFⅦaの有用性を後方視的に検討し,13名の患者に10~35μg/kgのrFⅦaを投与し,必要に応じて2~8時間ごとに追加投与した結果,2名の月経過多と1名の関節内出血に有効で,3名の抜歯,2名の小手術および6名の大手術の止血管理においても良好な成績が得られたことから,先天性第Ⅶ因子欠乏症患者にrFⅦaは有用かつ安全であると結論している¹²⁾。Marianiらは,17例,計20回の止血管理をまとめて報告しているが,rFⅦaを平均22~26μg/kg投与するとPTが正常化し,関節内出血では単回投与,滑膜切除術では平均37回,小手術では平均7回の投与で止血が可能であったと報告している¹³⁾。わが国では,本疾患に対するrFⅦaの保険適用はなく,今後,本症への保険適用の拡大が期待される。

6. 第Ⅹ因子欠乏症

常染色体劣性遺伝の稀な疾患である。ヘテロ接合体では正常の50%ほどの第Ⅹ因子レベルであり,出血症状は通常は認められない。第Ⅹ因子欠乏症は,第Ⅹ因子の合成低下,機能低下したⅩ因子の産生,あるいはその両者の合併が原因で発症する。PT,APTT両系の延長が認められる。第Ⅹ因子抗原量の単一の低下が確認されれば,診断可能である。第Ⅹ因子が1%以下の患者では,関節内,軟部組織,粘膜からの重症出血を生じる。月経過多も重要な問題である。

Ⅲ. 治療

軽症～中等症の第Ⅹ因子欠乏症では、外傷もしくは外科手術後に出血が生じやすくなる。

第Ⅹ因子欠乏症患者では、出血時の治療として濃縮プロトロンビン複合体製剤を使用する。止血のための最小必要量は10～15%である。軟部組織、粘膜、関節の出血には第Ⅹ因子のレベルが正常の30%になるように補充し、出血がより重症な場合は、第Ⅹ因子のレベルが50～100%になるように補充療法を行う。第Ⅹ因子の半減期はおよそ30時間である。このため、維持療法は24時間ごとに実施する。

7. 第Ⅺ因子欠乏症

かつて血友病Cと呼ばれたが、出血症状は第Ⅷ因子あるいは第Ⅸ因子欠乏症に比較し軽度である。常染色体劣性遺伝であり、100万人に1人発症する稀な疾患である。ほとんどの患者で凝固第Ⅺ因子の産生低下が原因となる。ホモ接合体あるいは複合ヘテロ接合体では、第Ⅺ因子のレベルが正常の15%以下である。アッシュケナーズ系ユダヤ人に多い。第Ⅺ因子は、線溶阻害酵素であるカルボキシペプチダーゼBのトロンビンによる活性化に必須であるため、第Ⅺ因子が欠損すると線溶活性が亢進し、出血傾向を生じる。APTTが延長するが、PTは正常である。

第Ⅺ因子欠乏症は第Ⅺ因子の測定で診断でき、患者の遺伝子型は分子生物学的方法で確定する。遺伝子型と第Ⅺ因子活性値、出血の頻度と重症度の間にはほとんど相関はないといわれている¹⁴⁾。出血症状は軽度であり、わが国では術前検査、入院時一般検査で偶然発見される例が最も多い。第Ⅺ因子欠乏症患者においてAPTT延長のわりに、臨床症状が軽度である理由のひとつとして、活性型第Ⅷ因子が生体内で直接第Ⅸ因子を活性化できる働きをもつためと考えられている。出血症状は鼻出血や月経過多が多く、関節・筋肉内出血は稀である。同じ症例でも出血の程度は様々であり、第Ⅺ因子活性値のみで出血の程度を正確に予測することは困難である。

本症での自然出血は稀なため、外傷後もしくは手術の前後のみに補充療法が行われるのが原則である。止血のための最小必要量は30%である。異常出血の既往歴や術前の凝固能にもよるが、リスクの高い大手術、または前立腺や子宮、口蓋扁桃、歯根部など線溶活性が高い部位での手術や外傷の際には出血傾向が強く現れるため、第Ⅺ因子活性を10～14日間、45%以上に維持することが推奨されている。その他の小手術では30%以上を5日間維持することが推奨されている¹⁵⁾。

補充療法はFFPを用いる。文献により多少異なるが、FFP投与量は5～20 mL/kg/日とされており、出血傾向の程度や手術時の出血量を予測して調節する。第Ⅺ因子の半減期は通常30～74時間であるため、通常は第Ⅺ因子を適切なレベルに保つことが可能である。抜歯後や線溶活性の高い部位での手術後に、補助的な抗線溶療法が有効である。出血傾向の既往や止血異常がなく、第Ⅺ因子活性が45%以上あるヘテロ接合体患者では、手術を受けるときに特別な治療