

3. 合併症の予防と治療 3) インヒビター保有患者の治療 (i) 止血治療

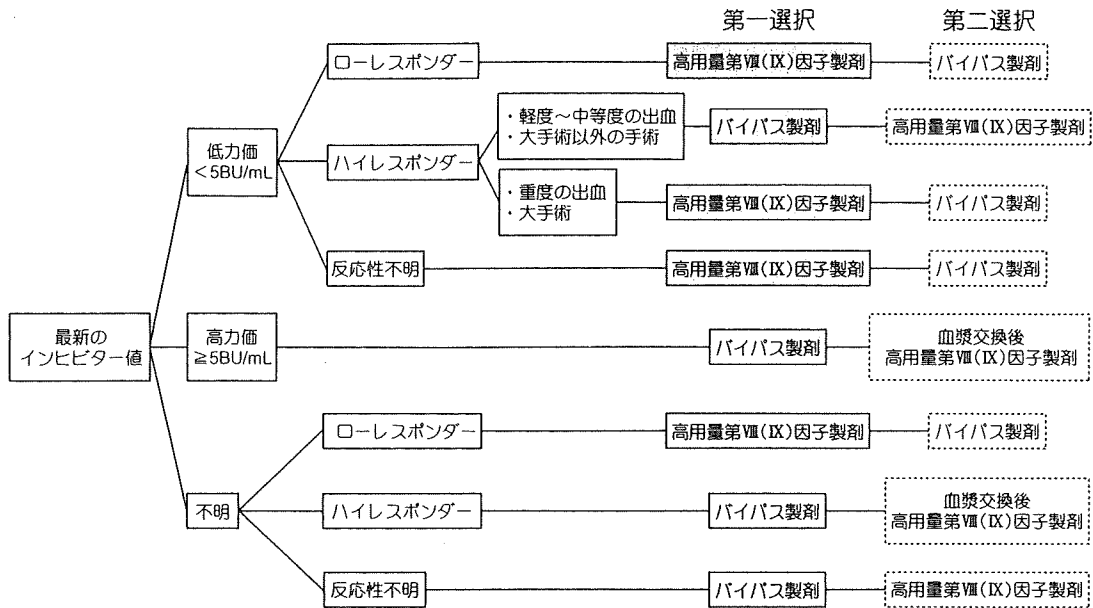


図1 インヒビター保有血友病患者の止血管理の治療アルゴリズム⁵⁾
(日本血栓止血学会血友病部会ガイドライン)

最新のインヒビター力価が < 5 BU/mL でローレスポンドーの場合、第一選択の止血治療製剤は第Ⅷ因子あるいは第Ⅸ因子製剤である。無効な場合にバイパス製剤を使用する。ただし、ハイレスポンドーの場合は基本的に第一選択はバイパス製剤であるが、重篤な出血や大手術の場合は凝固因子製剤を選択する。反応性が不明瞭な場合は凝固因子製剤を最初に使用する。一方、インヒビター力価が ≥ 5 BU/mL の場合はバイパス製剤が第一選択である。インヒビター力価が不明な場合は、過去のインヒビター歴を確認して反応性によって治療製剤を選択する。

(HR : high responder), 補充療法の反復にもかかわらず, < 5 BU/mL の症例をローレスポンドー (LR : low responder) と定義することを勧告している⁴⁾。日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会は、インヒビターの力価と HR か LR かにより治療製剤を選択するアルゴリズムを提唱している (図1)⁵⁾。

2. 出血症状の重篤度の評価

インヒビター保有症例の止血療法の選択においては、出血症状の重篤度の臨床的評価も重要である。一般に重度な出血症状とは、頭蓋内、腹腔内、頸部出血など生命の危険を伴う出血や後遺症を残す可能性のある重篤な関節内、筋肉内出血を指す⁵⁾。外科処置や手術時の止血管理においては、処置の程度や止血治療の必要期間などを考慮して止血製剤の選択と投与期間を決定する。特に、生命にかかわる手術や出血量が多く止血困難が予想される手術は、術前に綿密な止血療法の計画を立てることが必須である。

3. 急性出血に対する止血治療の実際

1 補充療法

(1) 補充療法の選択基準と投与量

< 5 BU/mL の低力価のインヒビター保有例で、過去に既往免疫反応がない LR の止血療法の第一選択は補充療法の続行である⁵⁾。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。中和量(単位)は、理論的には $40 \times \text{体重(kg)} \times \{(100 - \text{ヘマトクリット値(\%)}) / 100\} \times \text{インヒビター力価(BU/mL)}$ で算定される。通常は簡便にヘマトクリット値を 50% として、 $20 \times \text{体重(kg)} \times \text{インヒビター力価(BU/mL)}$ で計算する。インヒビターの抗第Ⅷ因子あるいは第Ⅸ因子活性の失活パターンにより必ずしも期待値通りに上昇しないこともあり、凝固因子活性のモニタリングが望まれる。

< 5 BU/mL でも過去に 5 BU/mL 以上に上昇した HR タイプでは、第一選択は、後述するバイパス止血療法が第一選択になるが、重度の出血症状や大手術の際は、補充療法を選択する。しかしながら、HR の場合、投与 5～7 日後に既往免疫反応の出現を十分考慮して、反応後の止血療法の計画が実用的である。通常は、バイパス止血療法に変更する。インヒビター力価が 5～10 BU/mL でも、重篤な出血や大手術時には高用量の第Ⅷ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。

(2) 補充療法製剤の選択(他章参照)

わが国で使用可能な第Ⅷ因子(FⅧ)製剤は血漿由来第Ⅷ因子製剤、遺伝子組換え第Ⅷ因子および血漿由来第Ⅷ因子/フォン・ヴィレブランド因子複合体(FⅧ/VWF)製剤の 3 タイプである⁶⁾。第Ⅸ因子製剤は血漿由来第Ⅸ因子製剤と血漿由来第Ⅸ因子複合体製剤の 2 タイプが、わが国で使用可能である。遺伝子組換え型第Ⅸ因子製剤はまだわが国では認可されていない。一部の血友病 A インヒビター症例において、FⅧ/VWF 製剤の止血効果が第Ⅷ因子製剤より上回ることが知られている。Inoue らの報告⁷⁾によると 2 BU/mL 前後のインヒビターが持続する血友病 A インヒビターで、FⅧ製剤と FⅧ/VWF 製剤の回収率を比較検討したところ、FⅧ/VWF 製剤の回収率が FⅧ製剤の 2 倍以上で、かつ、半減期も長かった。これは本インヒビターが第Ⅷ因子軽鎖を認識し FⅧ/VWF 結合を抑制する抗体で、FⅧへの反応性が VWF 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。したがってインヒビターによっては、FⅧ/VWF のより高い止血効果が期待できる症例があることを知っておく必要がある。

(3) 製剤の投与方法

通常、第Ⅷ因子製剤や第Ⅸ因子製剤はボラスで投与するが、重篤な出血や大手術の止血管

3. 合併症の予防と治療 3) インヒビター保有患者の治療 (i) 止血治療

理時では持続投与も選択される。本方法は、止血レベルを一定に維持できることと、製剤の使用量を少なくできる利点がある。インヒビター保有例での投与算定の基準はないが、非インヒビター保有例で100%を維持するためには、血友病Aで第Ⅷ因子製剤3～4単位/kg/時、血友病Bで第Ⅸ因子製剤4～5単位/kg/時必要であることから⁸⁾、インヒビターが初回のボラス投与で完全に中和されていれば、インヒビター非保有例と同様の投与量で凝固因子活性を維持できる。しかしながら、インヒビター非保有例と異なり、実際はより高用量の投与量が必要な場合が多い。

2 バイパス止血療法

日本血栓止血学会が発表したガイドラインでは、インヒビター力価が ≥ 5 BU/mL⁵⁾の場合の第一選択は、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⁵⁾。したがって、インヒビター保有症例の急性出血症状に対する止血治療の基本はバイパス止血療法である。従来、血漿由来の活性型プロトロンビン複合体製剤(aPCC:activated prothrombin complex concentrates)もしくはプロトロンビン複合体製剤(PCC:prothrombin complex concentrates)がバイパス止血療法の主体であったが、遺伝子組換え活性型第Ⅶ因子製剤の導入後、バイパス止血治療は大きく進歩した。PCC製剤は販売が中止とされ、現在、使用できるバイパス製剤はaPCC(ファイバ[®])とrFⅦa(ノボセブン[®])の2製剤である。

3 バイパス止血療法製剤(表1)

(1) 活性型プロトロンビン複合体製剤(aPCC)

aPCCは複数の凝固因子を含有する血漿由来製剤で、インヒビター保有例の止血治療製剤として1977年より販売された。原料のプール血漿からcryoprecipitate(クリオプレシピテート

表1 バイパス止血療法治療製剤と用法

製剤	商品名	規格 (単位/バイアル)	標準用法・用量	注意点
aPCC	ファイバ	500, 1000	50～100単位/kg, 8～12時間ごと 1～3回	・1日最大投与量200単位/kg ・重篤な出血や手術時は8～12時間 ごとの投与を1～2週間 ・トラネキサム酸の併用は避ける
rFⅦa	ノボセブン	1.2 mg, 4.8 mg	90～120μg/kg, 2～3時間ごと 1～3回/日	・小児は2時間ごと ・重篤な出血や手術時は2時間ごと 投与1～2日間、以後漸減して1～ 2週間投与続行 ・トラネキサム酸併用有効

Ⅲ. 治療

(寒冷沈殿物))が少ない血漿 (cryo-poor plasma) を陰イオン交換クロマトグラフィーで精製後、凝固因子の活性化工程を経て製造されている。製品は 60℃・10 時間、80℃・1 時間の 2 段階の蒸気加熱処理によるウイルス不活化処理が施されている。本製剤はビタミン K 依存性因子であるプロトロンビン、第Ⅶ因子、第Ⅸ因子および第Ⅹ因子を主成分とするが、活性型第Ⅻ因子 (FXIIa)、活性型第Ⅸ因子 (FIXa)、活性型第Ⅹ因子 (FXa)、活性型第Ⅶ因子 (FVIIa) およびプロトロンビンなどの活性型凝固因子も含まれている。

aPCC の止血機序は製剤に含有される様々な凝固因子が、出血局所での活性化血小板上でプロトロンビン産生を亢進することと考えられている。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 FXa が aPCC と同様な止血効果をもたらしたことを、さらに、第Ⅴ因子 (FV) が aPCC のプロ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。これらの所見より aPCC の止血作用の本態は、FV 存在下にプロトロンビンと FXa によるプロトロンビナーゼ活性亢進であると考えられている⁹⁾。

a) aPCC による止血治療の実際

通常、aPCC 50～100 U/kg を 8～12 時間ごとに緩徐に静注もしくは点滴静注する。1 日の最大投与量は 200 U/kg を超えない。一般に、軽度～中等度の出血では 1～2 回 / 日の投与を 1～3 日実施する。重度の出血では 2～3 回 / 日の投与を 1～2 週行う。これまでのわが国の保険診療上では aPCC の使用は >10 BU/mL で投与期間は 3 日と限られていたが、2008 (平成 20) 年 4 月 1 日付けで制限が撤廃された。

aPCC の急性出血症状に対する止血効果に関しては、Negrier らが欧州を中心に多施設後ろ向き調査を実施した¹⁰⁾。本調査では計 15 血友病センターから 60 名の 433 出血エピソードが集計され、有効率は 81.3% であった。関節内出血に限定すると有効例のうち 50.7% が 1 回投与、31.2% が 2 回投与、7.4% が 3 回投与されていた。さらに、最近、欧米でより拡大した後ろ向き調査が実施された¹¹⁾。参加施設は 72 センターで、最終的に計 63 症例から > 4,500 回の aPCC 投与エピソードが集計された。急性出血に対する治療は 49 症例・計 169 エピソードであった。そのうち、家庭内で投与されたのは 119 例で、自然出血が 107 例、外傷関連出血が 52 例であった。出血部位の内訳は関節内が 105 例で最も多く、筋肉軟部組織 48 例、粘膜 6 例と続く。投与回数 / 日および投与日数の中央値はそれぞれ 1 回 (1～4 回)、2 日 (1～12 日) であった。aPCC の止血効果は 169 中 110 エピソード (65%) が治療中に止血したが、45 エピソードで止血が遅延し、無効例は 7 例であった。aPCC の単回投与で止血できた例が 21%、2 回投与が 16%、3 回投与が 48% であった。出血部位別にみると、1 回の投与でコントロールできた関節内出血は 23%、3 回の投与例は 55% であった。Negrier ら報告を比較すると aPCC の有効率はより低い。しかしながら、両報告からみても、最も治療回数の多い関節内出血に対しては複数回の投与が必要と考えられる。

3. 合併症の予防と治療 3) インヒビター保有患者の治療 (i) 止血治療

b) aPCC による外科処置・手術時の止血管理

従来、高力価のインヒビター力価を有する HR インヒビター保有例の外科的処置や手術を aPCC 単独で実施することは、止血効果の不確実性、高額な医療費、血栓症や DIC (disseminated intravascular coagulation: 播種性血管内凝固) 発症の危惧、さらにエビデンスが少ないことなどの理由によりきわめて困難であった。実施例の多くは、第Ⅷ因子製剤や第Ⅸ因子製剤による中和療法後に aPCC を併用する症例であった。しかしながら、rFⅦa による手術実施例の増加にあいまって、近年、aPCC 単独使用による実施例の報告が増加している。Negrier らの多施設後ろ向き調査によると¹⁰⁾、16 例の小外科処置に対して aPCC が使用されていた(表 2)。最も多いのが関節腔穿刺(10 例)で投与回数は 2～6 回、投与日数は 2～4 日の範囲でいずれも有効であった。投与量は 78～160 単位/kg/日であった。抜歯では 6 例が使用されたが、

表 2 aPCC による小外科的処置の止血管理¹⁰⁾

処置名	投与回数	投与量 (単位/kg/日)	投与期間 (日)
関節腔穿刺			
膝	4	100	4
	4	100	4
	3	160	2
	3	160	2
	3	160	2
肘	6	150～100	3
	4	100	4
	6	140	3
足	4	100	4
	2	78	2
抜歯	2	150	1
	6	150	3
	2	164	1
	2	150	1

表 3 aPCC による大手術の止血療法¹⁰⁾

手術名	投与回数	投与量 (単位/kg/日)	投与日数
膝関節滑膜切除	10	210～140	5
膝関節形成	63	210	21
皮膚筋肉形成	63	210	21
足関節形成	15	180	6
前立腺切除術	96	210	32

Ⅲ. 治療

2回投与が3例、6回投与が1例で、投与期間はそれぞれ1日、3日であった。大手術では、4症例が実施されていた。内訳は膝関節滑膜切除術、膝関節形成術、皮膚筋肉形成術、足関節形成術、前立腺腫摘出術であった(表3)。最近のDiMicheleらの調査報告では足関節、膝関節形成術、下肢のコンパートメント症候群などで実施されている¹¹⁾。大手術時のaPCCの投与量や期間は術名により異なる。投与量は120～210単位/kg/日で投与期間は5～21日である(表3)¹⁰⁾。Krautらの報告では、皮下埋め込み中心静脈カテーテル設置術などの外科的処置後の投与レジメンは50～74単位/kg・1～2回/日で、投与日数は1～6日の範囲であった¹²⁾。

わが国では、aPCCに関して、インヒビター力価 >10 BU/mL、投与期間 <3日の使用制限があったために、大手術に使用された経験は少ない。2008(平成20)年度よりこれらの制限が撤廃されたために、aPCCを用いて手術療法も考慮できるようになった。国際的にもまだまだ症例数が少なく、今後、外科的処置や手術時のaPCC投与レジメンに関する標準化が必要である。

c) aPCCの安全性

Ehrlichらによると計395,000回の投与で発生した有害事象(AE:adverse event)は55例で、そのうちの16例がDICと心筋梗塞などの血栓症関連のAEである¹³⁾。そして、AE発症16例中13例(81%)に血栓症発症リスクが認められた。半数の8例が過剰投与で、>400単位/kg 2例、>300単位/kg 3例、>200単位/kg 3例であった。あとは、肥満、aPCC製剤投与直前にrFⅦa製剤を投与していた例、冠動脈疾患の既往などである。

これまでの報告や市販後調査を総合するとaPCCのAEの発生頻度は決して高くはない。しかしながら、血栓症発症のハイリスク患者では過剰投与を避け、血栓、DICマーカーの検査を定期的に行うことが必要である。さらに、バイパス止血療法の長期継続により止血効果の低下する症例が存在することが報告されている。Hayashiら¹⁴⁾は、十二指腸穿孔による出血性ショックをきたしたために、aPCCの連日投与により止血療法を実施し、いったん止血できたが、その後再出血をきたしたHRインヒビター保有血友病A症例を報告した。その際、実施した、thromboelastography (TEG:血栓弾性記録法)ではaPCC投与後の凝固機能の改善がみられず、rFⅦaに変更したところ再度改善がみられた。したがって、長期間のバイパス止血治療においては、臨床的止血効果、貧血のチェックに加えて凝固機能のモニタリングを実施することが望ましい。

d) aPCCによる既往免疫反応

aPCCには第Ⅷ因子のフラグメントが検出される。このため、aPCCの反復投与によりインヒビターが上昇する症例がある。これは、aPCCが第Ⅷ因子の軽鎖フラグメントを含有しているためで、特に軽鎖認識タイプのインヒビターに多くみられる¹⁵⁾。したがって、インヒビター力価が低下せず、高値を維持している症例ではaPCCに起因する既往免疫反応を留意する必要

がある。なお、本反応歴を有する症例でも経過によりその後低下する症例もある。Negrier らの報告では、31.5%の患者で既往免疫反応がみられたが、そのうち64.7%が漸減していた¹⁰⁾。

(2) 遺伝子組換え活性型第Ⅶ因子製剤 (rFⅦa)

活性型第Ⅶ因子製剤の血友病患者に対する止血メカニズムは、Hoffman らの提唱した近年の凝固反応の基礎的概念である細胞基盤性凝固メカニズムで説明されている¹⁶⁾。古典的な凝固反応は内因系と外因系カスケードに分かれて進行して、第Ⅹ因子活性化反応が起こり、以後共通経路でトロンビンが産生されてフィブリンが形成されるというものであるが、細胞基盤性モデルでは出血部位の外傷血管部位に露出された組織因子 (TF: tissue factor) が活性型第Ⅶ因子と複合体を形成して、第Ⅹ因子が活性化されて微量なトロンビンが形成される (initiation phase: 初期相) (図2)。このトロンビンでは止血に必要なフィブリンの産生には不十分である

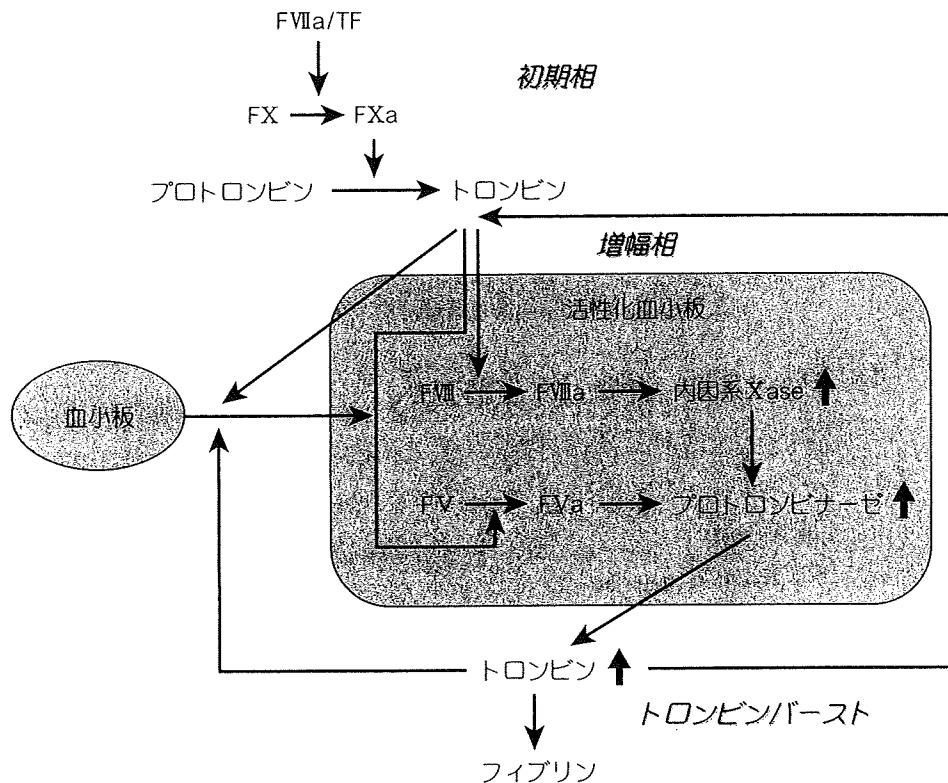


図2 細胞基盤性凝固メカニズム

出血が起こると局所で露出された組織因子 (TF) が活性型第Ⅶ因子 (FⅦa) と複合体を形成して第Ⅹ因子 (FX) を活性化させ、微量のトロンビンが産生される (初期相)。微量のトロンビンはフィブリン形成には不十分であるが、血小板や第Ⅶ因子 (FⅧ)、第Ⅴ因子 (FⅤ) を活性化させて凝固反応は加速される (増幅相)。その後、トロンビン生成が爆発的に生成され (トロンジンバースト) 止血に十分な安定したフィブリンが形成される。

Ⅲ. 治療

が、血小板を活性化させ、第Ⅷ因子や第Ⅴ因子を活性化させることにより、内因系 Xase および prothrombinase (プロトロンビナーゼ) 活性が亢進し (propagation phase (増幅相)), トロンビン生成が爆発的に進んで止血に十分なフィブリンが形成される (thrombin burst (トロンビンバースト))¹⁷⁾。血友病ではこの活性化血小板上での propagation phase が障害されている。大量の FⅦa 存在下では、活性化血小板上で第Ⅷ因子あるいは第Ⅸ因子が存在しなくても thrombin burst を得ることができる¹⁸⁾。さらに、高用量の FⅦa によりもたらされた thrombin burst により、トロンビン依存性抗線溶因子である thrombin activatable fibrinolytic inhibitor (TAFI)¹⁹⁾ を誘導して、線溶系をブロックすることによりさらに強固な止血をもたらす。遺伝子組換え型 FⅦa (rFⅦa) は、インヒビター保有血友病症例の止血治療製剤として 1988 年に初めて臨床応用され、現在 aPCC と並んで重要なバイパス止血療法製剤として使用されている²⁰⁾。

a) rFⅦa の急性出血に対する止血療法の実際

rFⅦa の投与量については、Lusher が²¹⁾ 35 μg および 70 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の 2 つの投与群における二重盲検試験では止血効果に有意差はみられなかった。関節内出血に限定した有効例 (著効+有効) は 71% で平均投与回数は 3 回であった。一方、Shapiro らが実施した外科手術実施例を対象とした rFⅦa の投与量に関する試験では 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、2~6 時間ごと投与群の止血効果が、35 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、2~6 時間ごと投与群を上回ることが報告された²²⁾。その後、rFⅦa の止血効果は投与量が多いほうが高く、90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、2~3 時間ごとの投与が国際的にも一般的な投与量として認知されるに至った²³⁾。ただし、小児は投与後の半減期が短いため 2 時間ごとの投与が薦められている²⁴⁾。

rFⅦa の有効性には出血後、製剤投与までの時間経過に強く依存している。Santagostino らは出血症状が出現後、6 時間以内に投与を開始することにより、著明な止血効果を得られることを明らかにした²⁵⁾。rFⅦa の早期投与開始のためには、家庭内投与が原則になる。関節内出血や筋肉内出血の止血治療において、家庭内投与を基盤に早期投与を開始することにより、より少ない投与回数で止血効果が得られることが明らかにされている^{26, 27)}。日本血栓止血学会血友病部会のガイドラインでは、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ことを推奨している⁵⁾。

b) rFⅦa による外科処置・手術時の止血管理

rFⅦa は小外科的処置のみならず、中等度以上の外科手術にも使用されつつある。Lusher らは大手術 21 例、小手術 57 例、抜歯関係 25 例の計 103 例の外科手術に関する成績を集積した²⁸⁾。報告によると著効+有効例はそれぞれ 81%、86%、92% で、rFⅦa による止血管理で大外科手術も可能であることが示された。わが国でも、インヒビター力価と投与日数に関する保険診療上の制限がなかったために、aPCC より使用経験は多く、人工関節置換術などの大きな

整形外科的手術など使用例数が増加している。Scharrer らは小外科手術では、90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を2～3時間ごとに1～2日間、大外科手術では同量の2～4時間ごとの投与を6～7日間、さらに6～8時間ごとに2週間継続することを推奨している²⁹⁾。Rodriguez らはインヒビター保有患者における108例の整形外科的手術実施例を集積し rFVIIa の有用性を報告した³⁰⁾。Oberfell らも2000～2006年にわたって、80例の整形外科的手術例を集積し、初回投与量は120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で、以後2時間ごとに90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ あるいは持続投与では50 $\mu\text{g}/\text{kg}/$ 時の投与が有効であることを報告した³¹⁾。わが国のガイドラインでは重篤な出血時の止血療法と同様、大手術時には2時間ごとの投与を1～2日間行い、以後は、例えば3, 4, 6, 8, 12時間ごとというように徐々に投与間隔を延ばしていくレジメンを薦めている³⁾。

rFVIIa の投与は、半減期の短いこと、また、高濃度の FVIIa によりトロンビンバーストが惹起されることが止血作用の基本と考えられていることから、原則としてボース投与が勧められている。しかしながら、特に外科手術時や重篤な出血時などのように頻回投与が必要な場合、持続的投与療法の有用性も最近報告が増加している^{32, 33)}。一般的な投与法は、90～120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の初回ボース投与後、14～16.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/$ 時で持続投与を開始し、以後、第VII因子活性(FVII:C)を10単位/mL以上に維持するように投与する。しかしながら、Ludlam らは最近、大きな手術の際、rFVIIa の投与量は50 $\mu\text{g}/\text{kg}/$ 時で FVII:C のトラフレベルを30単位/mLに維持することを勧めている³⁴⁾。

c) rFVIIa の安全性

rFVIIa は、出血部位の局所に中心に作用するものと考えられており、血栓症発症の危険性は少ないと考えられている。rFVIIa が国際的に市販された1996年以後、70万回以上標準的な投与量(90 $\mu\text{g}/\text{kg}$)が実施されたが、Abshire らの集積によると、血栓性の有害事象は16例である。内訳は10例が心筋梗塞、脳血管障害などの動脈性、6例が静脈性の血栓性症状である³⁵⁾。症例の多くはaPCC後、細菌感染症の併発など血栓症発症リスクの高いものが多く、rFVIIa 投与に直接起因したかについては不明である。しかしながら、rFVIIa においてもaPCCと同様、感染症や血栓症発症リスクを有する患者においては注意が必要である。

4. バイパス止血療法製剤の選択

現在のバイパス治療製剤であるaPCCおよびrFVIIaは、いずれも急性出血、外科的処置に対する止血療法における有効性が明らかにされている。通常、 > 5 BU/mLのHRでの急性出血症状にはバイパス止血療法が第一選択になる。しかしながら、両製剤の選択については、既往免疫反応の有無、血栓症のリスク、過去の止血効果などを総合的に判断して選択する。両製剤の止血効果の比較については、最近、Astermark らは北米における66症例の足・膝・肘関節

Ⅲ. 治療

内出血に対する aPCC (ファイバ®) の 1 回投与 (75 ~ 100 単位 /kg) と rFVIIa (ノボセブン®) の 2 回投与 (90 ~ 120 μ g/kg) の止血効果に関する比較検討を行った³⁶⁾。その結果、関節内出血に対して、両者は同等の止血効果であることが明らかにされた。しかしながら、興味あることに、製剤間で止血効果に差がある症例もみられた。

したがって、一般に止血効果は差がなく、いずれのバイパス製剤も第一選択になること、しかしながら、同じ症例でも両製剤の止血効果に差があることは、第一選択の製剤が無効な時は他剤に変更する必要があることも示唆している。実際、Hayashi らは、長期間の aPCC 投与後、出血が再発し、TEG で凝固機能が投与後改善しなかったが、rFVIIa に変更後 TEG パターンが改善したことを報告している¹⁴⁾。

欧州を中心として最近調査された報告によると、aPCC と rFVIIa の製剤において成人と小児で施設間差がみられている。この調査は、欧州 14 カ国の計 21 専門施設におけるインヒビター保有血友病患者計 381 例を対象にした調査で、成人血友病 A 患者では aPCC 使用施設 85%、rFVIIa 使用施設は 100% と大差はなかったが、小児血友病 A 患者において、すべての施設で rFVIIa は使用されているが、aPCC の使用施設は 25% であった。一方、インヒビター保有血友病 B 患者では成人患者でも aPCC 使用施設は 40% であった³⁷⁾。この調査結果で、小児の患者と血友病 B インヒビター保有患者では rFVIIa が中心に使用されていることになる。これは、小児患者では血漿由来のウイルス伝播の危険性が否定できないこと、血友病 B 患者では、aPCC 製剤中の第Ⅸ因子による既往免疫反応が起こり得ることが理由である。

5. 特殊な症例でのバイパス止血療法の考え方

1 免疫寛容導入療法開始前の患者

免疫寛容導入療法 (ITI : immune tolerance induction therapy) の有効性に関して統計学的に証明された唯一の因子は、ITI 開始時のインヒビター力価である³⁸⁾。すなわち、インヒビター力価が低いほど、成功率は高い。したがって、現在実施されている ITI の国際的臨床研究においても <10 BU/mL の患者が対象になっている³⁹⁾。aPCC の投与で既往免疫反応をきたす症例では原則として rFVIIa が第一選択になる。

2 アレルギー症状の既往歴を有する患者

一部のインヒビター保有血友病 B では第Ⅸ因子含有製剤に対してアレルギー症状を有する患者が存在する。アレルギー症状はしばしば重篤でアナフィラキシーを呈することもある。アレルギー症状の本態は、抗第Ⅸ因子 IgG (immunoglobulin G : 免疫グロブリン G) で特に IgG1 抗体といわれている⁴⁰⁾。aPCC 製剤には第Ⅸ因子が含有され、第Ⅸ因子製剤にアレルギー歴を

有する患者は、aPCC に対しても同様の症状をきたす危険性がある。このような症例に対して、少量ずつ、第Ⅸ因子含有製剤を投与して脱感作することも可能である⁴⁰⁾。しかしながら、一般には、アレルギー歴を有する症例における第一選択は rFVIIa である。

6. 止血治療に併用される薬剤

血友病の止血療法で最も併用されるのは抗線溶剤であるトラネキサム酸である。rFVIIa との併用は、血尿や DIC 例を除いて一般的に認められている。しかしながら、aPCC との併用は国際的にも血栓症発症リスクが上がるために、薦められていない。ただし、オーストラリアのガイドラインで歯科手術の際に同時使用ではなく、間隔をおいて投与することは可能と記載されている。わが国のガイドラインでも aPCC との同時使用は避けるべきと記載されている⁵⁾。トラネキサム酸の投与は、15～25 mg/kg/回を 2～3 回/日経口投与もしくは 10 mg/kg/回を 2～3 回/日静注する。

7. バイパス止血療法の展望

1 rFVIIa 単回高用量

rFVIIa の 1 出血エピソードに対する平均投与回数が 2.5 時間ごと 2.5 回で、単回投与で十分な止血効果を得ることは困難である。また、特に小児では半減期も短く、血管の確保が困難な症例もあり精神的身体的負担が大きい。前述したように、rFVIIa の止血効果の本態は活性化血小板上での TF 非依存性のトロンビンバーストで、FVIIa の濃度に依存する。したがって、より高用量の rFVIIa の投与はよりトロンビン産生が亢進することになる。

Parameswaran らは >200 μg/kg 以上の投与量における止血率は 97% と、通常量での止血率 (84%) を上回ることが報告された⁴²⁾。さらに Kenet らは通常投与量の 3 倍量の 270 μg/kg 単回投与が、90 μg/kg 3 回投与と同等の止血効果が得られることを報告し⁴³⁾、高用量単回投与の有効性と安全性が国際的にも認知されるようになった。その後、高用量単回投与と標準用量複数回投与群での比較対照試験が実施され、有効性の差もなくまた特記すべき有害事象もみられないことが明らかにされた。欧州では、2007 年に正式に承認された。わが国でも最近、高用量単回投与に関する医師主導型のクロスオーバー試験が実施され、標準投与量と同等の有効性が認められた⁴⁴⁾。

2 予防的投与

インヒビター保有血友病患者で ITI が不成功あるいは実施困難な症例では、バイパス止血療

Ⅲ. 治療

法が進歩したものの、非保有例に比し止血コントロールは依然困難であり、重度の血友病性関節症を呈して、日常生活に重大な支障をきたしている症例は多い。インヒビター非保有血友病患者の QOL (quality of life: 生活の質) が近年向上した大きな原因は、定期補充療法による予防的治療の普及にある。バイパス止血療法製剤は一般に作用時間が短く、また、高額なこともあり長期に定期的に投与して出血を予防する治療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よりもはるかに少ないことが、インヒビター非保有血友病患者の予防投与療法において明らかにされていることから、最近、インヒビター保有患者においてもバイパス止血療法による予防的投与方法が注目されている。

DiMichele らの集計では、血友病 A インヒビター保有症例 14 例で 15 回の aPCC による予防投与歴がみられた⁴⁴⁾。そのうち投与期間が確認された症例は 12 例で、平均 19.5 カ月 (0.25 ~ 26 カ月) であった。投与回数は 1 回/日 ~ 1 回/週、投与量は平均 69 単位/kg (15 ~ 100 単位/kg) の範囲であった。予防効果については、出血頻度の低下がみられたのは 14 例中 11 例であった。本調査報告で、aPCC の定期的投与により、予防効果が得られる症例が存在することが判明した。最近、Lessinger らは 5 症例のインヒビター保有症例に 6 カ月以上にもわたって定期的に投与してその予防効果について検討を行った⁴⁵⁾。投与内容は 50 ~ 75 単位/kg 3 回/週 4 症例、100 単位/kg 連日投与 1 症例であった。いずれの症例においても出血頻度は減少し、かつ、特に副作用もみられなかった。症例数が少ないものの、4 症例は同様の投与レジメンで実施されており、aPCC の予防投与の有用性をさらに支持するものである。

一方、rFVIIa は半減期が短いことから、予防投与への応用は困難と思われてきたが、最近、欧州を中心に実施された rFVIIa の予防投与に関する成績が報告された⁴⁶⁾。報告によると、13 症例中 12 例で予防投与により実施前に比し出血頻度は減少していた。投与レジメンは 200 ~ 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 週から 220 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 連日であった。

バイパス製剤の定期投与による予防投与の有効性に関する知見は増えてきているが、有効な予防投与のための投与レジメンについては確立していない。今後、バイパス製剤による予防投与に関する国際的な臨床研究が望まれる。

3 aPCC/rFVIIa シーケンシャル療法

aPCC あるいは rFVIIa はいずれも同等の有効性を有する。しかしながら単一製剤での無効な症例の、止血コントロールはきわめて困難である。両製剤の混合療法については、血栓症発症の危惧があり、一般的ではない。しかし rFVIIa は、aPCC の主要因子である第 X 因子やプロトロンビンの存在により、APTT は短縮し、トロンビン生成能がさらに亢進する。さらに、rFVIIa と aPCC には相互に作用を増強することも *in vitro* 実験系で明らかにされており、両者を併用して使用するバイパス止血療法の有効性が示唆される。

3. 合併症の予防と治療 3) インヒビター保有患者の治療 (i) 止血治療

Schneiderman らは、難治性の出血症状に対して実施した連続併用療法に関する成績を報告した⁴⁷⁾。調査対象は5症例で、単剤での治療は無効であった症例で、計20回の入院治療において計91日の連続併用療法が実施されていた。投与の実際は、6時間ごとにrFVIIaとaPCCを投与するもので、rFVIIaは1～3回、2時間ごとにaPCCの間に投与された。aPCCの投与量は35～80単位/kg、rFVIIaの投与量は80～225 μ g/kgであった。いずれの症例においても血栓症やDICなどの副作用はみられなかった。最近、同じ研究グループは、5症例についてさらに3年間にわたって調査を継続したが、その後も連続併用療法中、血栓症の発症はみられず、有効性も認められた⁴⁸⁾。

8. 止血モニタリング

インヒビター保有血友病症例の止血管理において止血モニタリングもきわめて重要である。インヒビター力価が低値で補充療法が続行できる場合は第Ⅷ因子や第Ⅸ因子活性が止血効果の指標となる。しかしながら、バイパス止血療法では未だに*in vivo*における凝固機能を評価し得る検査法が確立されていない。しかし、近年、凝固機能をグローバルに評価する方法が相次いで開発され、バイパス止血療法への応用性が期待されている⁴⁹⁾。

1 凝固波形解析法 (図3 a, b)

本方法は通常のAPTTやPT測定において、リアルタイムに透過度をモニタリングすることにより、凝固時間の測定のみならず、凝固開始後のフィブリン形成過程における凝固速度あるいは凝固加速度などを定量的に評価する方法である。本方法では第Ⅷ因子活性0.2～1 IU/dL相当の微量な凝固機能の評価が可能である^{50, 51)}。実際、HRインヒビター例でITIを開始し、インヒビターは消失しなかったが、第Ⅷ因子製剤の定期投与により出血回数が激減した症例で、製剤投与後>10 BU/mLのインヒビター存在下でも凝固波形解析により凝固機能が改善することが明らかにされた⁵¹⁾。

2 トロンビン生成測定 (図4)

トロンビン生成測定法はすでに1950年代より報告されており、原理自体は新しい方法でない。しかしながら近年、解析法が進歩し、全自動化の測定システムが開発された⁵²⁾。本測定法では、トロンビン生成過程をリアルタイムにモニタリングすることによりトロンボグラムとして描出し、さらに、lag time(トロンビン生成開始時間)、peak thrombin(トロンビン生成ピーク値)、time to peak(トロンビン生成ピーク時間)、endogenous thrombin potential(総トロンビン生成量)などのパラメーターを算出することにより、定量的な凝固機能の解析が可能で

Ⅲ. 治療

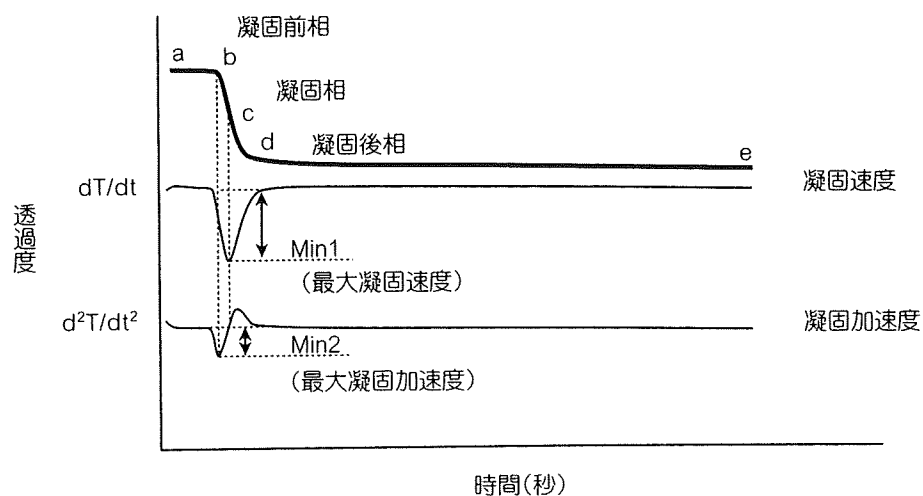


図3 a 正常血漿における凝固波形とパラメーター

a : CaCl_2 (塩化カルシウム) 添加時点, b : 凝固開始時点, c : 凝固中間点, d : 凝固終了点, e : 測定終了時点

正常血漿のAPTT(活性化部分トロンボプラスチン時間)における透過度の変化をリアルタイムにモニタリングすると最上段の凝固波形が得られる。透過度の1次微分で凝固速度, 2次微分で凝固加速度が算定できる。Min1は最大凝固速度, Min2は最大凝固加速度を示す。

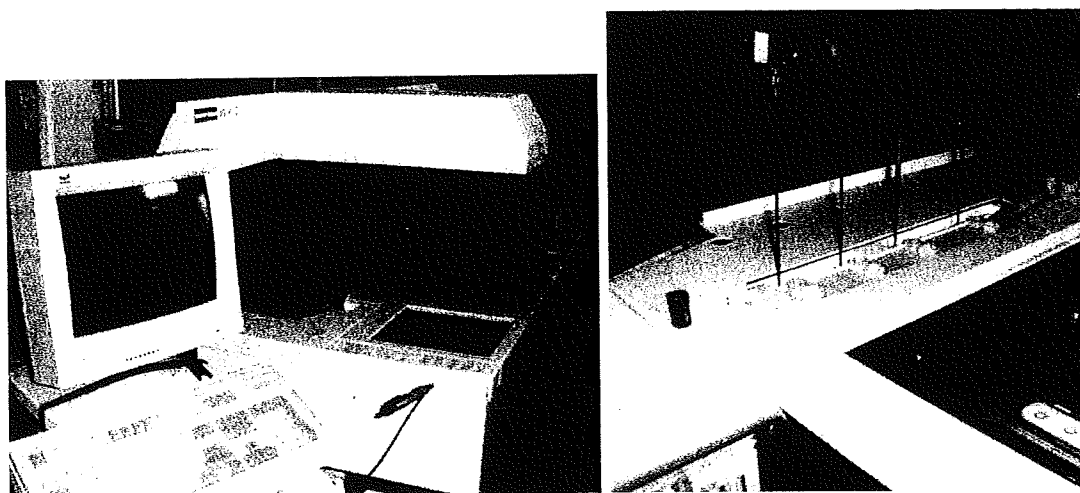


図3 b 凝固波形解析が可能な全自動型凝固測定装置

全自動凝固測定装置にコンピュータが連動しており(左), 凝固過程の波形解析やパラメーター解析(右)が実施できる。

ある。バイパス止血療法のモニタリング法としてどのようなパラメーターを基準にするか, 評価に関する標準化が今後の課題である。

3. 合併症の予防と治療 3) インヒビター保有患者の治療 (i) 止血治療

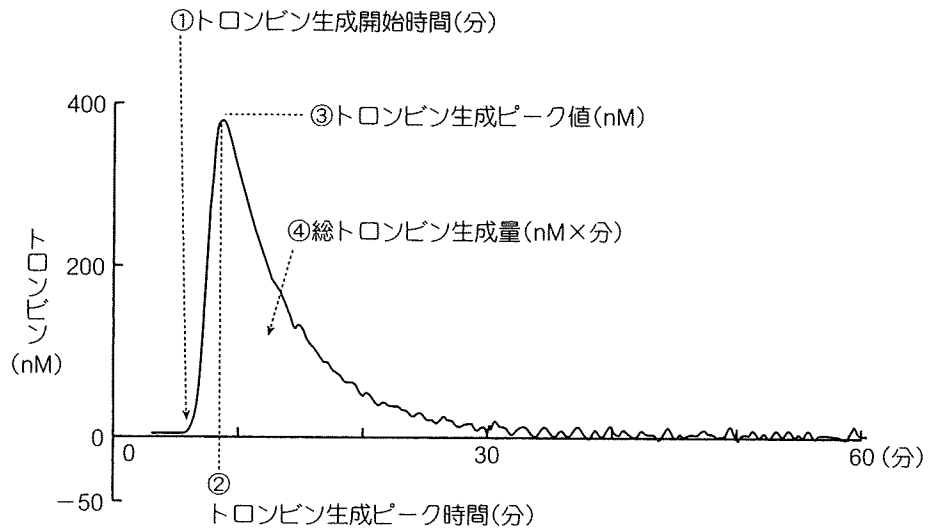


図4 正常血漿のトロンボグラムとパラメーター

正常血漿のトロンピン生成率をモニタリングすることによりトロンボグラムが得られる。さらに、パラメーターにより定量的なトロンピン生成能の評価ができる。

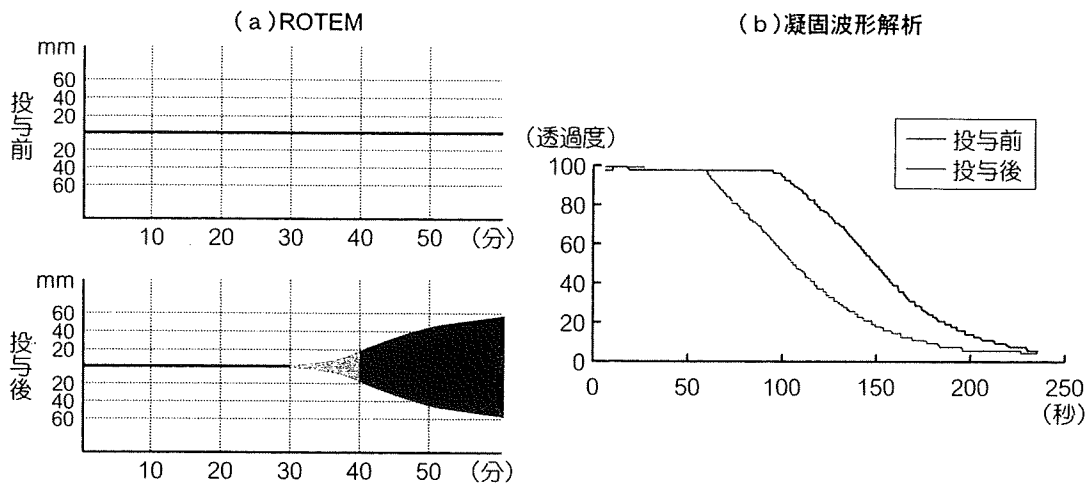


図5 rFVIIa 投与前後のROTEMと凝固波形解析による凝固機能評価

HR (ハイレスポンダー) タイプインヒビター保有血友病A症例に rFVIIa を $90 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重を投与した際の凝固機能を ROTEM (a) および凝固波形解析 (b) で評価した。ROTEM では rFVIIa 投与後凝固時間 (CT) は短縮し、最大凝固弾性 (MCF) が増加した。凝固波形解析では投与後凝固時間は短縮し、最大凝固加速度も増加した。

3 トロンボエラストグラフィー (TEG, ROTEM) (図5)

TEG は以前より、凝固機能を全血で波形として評価できる方法で、インヒビター保有例の止血管理にも利用されていた。しかしながら、測定の実現性に欠けること、また、定性的評価し

Ⅲ. 治療

かできないことなどの欠点があった。最近、TEGあるいはROTEMが全自動化され、また、凝固波形解析やトロンビン生成測定と同様に定量的パラメーターの算出も可能となった⁵³⁾。TEG/ROTEMはバイパス止血療法の有効性の判定に有用である。

おわりに

インヒビターとは補充療法の反復の結果、血友病患者に発生する抗第Ⅷ因子あるいは抗第Ⅸ因子同種抗体のことである。インヒビターが発生すると補充療法の止血効果は激減～消失する。インヒビター保有例の止血療法はインヒビターの力価や反応性により凝固因子製剤あるいはバイパス製剤が選択される。インヒビター力価が<5 BU/mLのローレスポンドータイプでは凝固因子製剤の続行が第一選択であるが、≥5 BU/mLのハイレスポンドータイプでは重篤な出血症状や外科手術時の止血管理を除いてバイパス製剤が第一選択になる。現在、わが国で使用されているバイパス製剤は活性型プロトロンビン複合体製剤(aPCC)と遺伝子組換え活性型第Ⅷ因子製剤(rFⅧa)である。最近、バイパス止血療法の進歩により、人工関節置換術など外科手術の実施例が増加している。また、活性型第Ⅷ因子製剤の高用量投与やバイパス製剤による予防投与の有効性も報告されており、インヒビター陽性例の止血療法のさらなる進歩が期待される。

(嶋 緑倫)

文献

- 1) Shima M : Characterization of factor Ⅷ inhibitors. *Int J Hematol* 83 (2) : 109-118, 2006
- 2) Kasper CK, Aledort L, Aronson D, et al : Proceedings : A more uniform measurement of factor Ⅷ inhibitors. *Thromb Diath Haemorrh* 34 (2) : 612, 1975
- 3) Verbruggen B, Novakova I, Wessels H, et al : The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor Ⅷ : C inhibitors : improved specificity and reliability. *Thromb Haemost* 73 : 247-251, 1995
- 4) 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 scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Hemost* 85 (30) : 560, 2001
- 5) 田中一郎, 天野景裕, 瀧 正志ほか : 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. *日本血栓止血誌* 19 (4) : 520-539, 2008
- 6) 鈴木隆史, 松下 正, 堀越泰雄ほか : 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). *日本血栓止血誌* (投稿予定)
- 7) Inoue T, Shima M, Takeyama M, et al : Higher recovery of factor Ⅷ (FⅧ) with intermediate FⅧ /von Willebrand factor concentrate than with recombinant FⅧ in a haemophilia A patient with an inhibitor. *Haemophilia* 12 : 110-113, 2006
- 8) 松下 正, 天野景裕, 瀧 正志ほか : インヒビターのない血友病患者の急性出血, 処置・手術における凝固因子補充療法のガイドライン. *血栓止血誌* 19 (4) : 510-519, 2008

3. 合併症の予防と治療 3) インヒビター保有患者の治療 (i) 止血治療

- 9) Turecek PL, Váradi K, Gritsch H, et al : FEIBA : mode of action. *Haemophilia* 10 (suppl) 2 : 3-9, 2004
- 10) Negrier C, Goudemand J, Sultan Y, 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* 77 (6) : 1113-1119, 1997
- 11) DiMichele D, Négrier C : A retrospective postlicensure survey of FEIBA efficacy and safety. *Haemophilia* 12 (4) : 352-362, 2006
- 12) Kraut EH, Aledort LM, Arkin S, et al : Surgical interventions in a cohort of patients with haemophilia A and inhibitors : an experiential retrospective chart review. *Haemophilia* 13 (5) : 508-517, 2007
- 13) Ehrlich HJ, Henzl MJ, Gomperts ED : Safety of factor VIII inhibitor bypass activity (FEIBA) : 10-year compilation of thrombotic adverse events. *Haemophilia* 8 (2) : 83-90, 2002
- 14) Hayashi T, Tanaka I, Shima M, 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* 10 (4) : 397-400, 2004
- 15) Yoshioka A, Kamisue S, Tanaka I, 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* 2 : 51-58, 1991
- 16) Hoffman M, Monroe DM 3rd : A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost* 86(6) : 958-965, 2001
- 17) Monroe DM, Hoffman M, Oliver JA, et al : Platelet activity of high-dose factor VIIa is independent of tissue factor. *Br J Haematol* 99 (3) : 542-547, 1997
- 18) Roberts HR, Monroe DM, White GC : The use of recombinant factor VIIa in the treatment of bleeding disorders. *Blood* 104 (13) : 3858-3864, 2004
- 19) Bajzar L, Manuel R, Nesheim ME : Purification and characterization of TAFI, a thrombin-activable fibrinolysis inhibitor. *J Biol Chem* 270 (24) : 14477-14484, 1995
- 20) Hedner U, Glazer S, Pingel K, et al : Successful use of recombinant factor VIIa in patient with severe haemophilia A during synovectomy. *Lancet* 2 (8621) : 1193, 1988
- 21) Lusher JM, Roberts HR, Davignon G, 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. rF VIIa Study Group. *Haemophilia* 4 (6) : 790-798, 1998
- 22) Shapiro AD, Gilchrist GS, Hoots WK, et al : Prospective, randomised trial of two doses of rF VIIa (NovoSeven) in haemophilia patients with inhibitors undergoing surgery. *Thromb Haemost* 80 (5) : 773-778, 1998
- 23) Lusher JM : Recombinant factor VIIa (NovoSeven) in the treatment of internal bleeding in patients with factor VIII and IX inhibitors. *Haemostasis* 26 (suppl 1) : 124-130, 1996
- 24) Villar A, Aronis S, Morfini M, et al : Pharmacokinetics of activated recombinant coagulation factor VII (NovoSeven) in children vs. adults with haemophilia A. *Haemophilia* 10 (4) : 352-359, 2004
- 25) Santagostino E, Gringeri A, Mannucci PM : Home treatment with recombinant activated factor VII in patients with factor VIII inhibitors : the advantages of early intervention. *Br J Haematol* 104 (1) : 22-26, 1999
- 26) Lusher JM : Acute hemarthroses : the benefits of early versus late treatment with recombinant activated factor VII. *Blood Coagul Fibrinolysis* 11 (suppl 1) : S45-49, 2000
- 27) Lusher JM : Recombinant activated factor VII for treatment of intramuscular haemorrhages : a comparison of early versus late treatment. *Blood coagul Fibrinolysis* 9 (suppl 1) : S111-114, 1998

Ⅲ. 治療

- 28) Lusher J, Ingerslev J, Roberts H, et al: Clinical experience with recombinant factor VIIa. *Blood coagul fibrinolysis* 9 (2) : 119-128, 1998
- 29) Scharrer I: Recombinant factor VIIa for patients with inhibitors to factor VIII or IX or factor VII deficiency. *Haemophilia* 5 (4) : 253-259, 1999
- 30) Rodriguez-Merchan EC, Wiedel Jd J, Wallny T, et al: Elective orthopedic surgery for hemophilia patients with inhibitors : New opportunities. *Semin Hematol* 41 (1 suppl 1) : 109-116, 2004
- 31) Oberfell A, Auvinen MK, Mathew P : Recombinant activated factor VII for haemophilia patients with inhibitors undergoing orthopaedic surgery : a review of the literature. *Haemophilia* 14 (2) : 233-241, 2008
- 32) Schulman S, Bech Jensen M, Varon D, et al : Feasibility of using recombinant factor VIIa in continuous infusion. *Thromb Haemost* 75 (3) : 432-436, 1996
- 33) Mauser-Bunschoten EP, Koopman MM, Goede-Bolder AD, et al ; Recombinant Factor VIIa Data Collection Group: Efficacy of recombinant factor VIIa administered by continuous infusion to haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 8 (5) : 649-656, 2002
- 34) Ludlam CA, Smith MP, Morfini M, et al : A prospective study of recombinant activated factor VII administered by continuous infusion to inhibitor patients undergoing elective major orthopaedic surgery : a pharmacokinetic and efficacy evaluation. *Br J Haematol* 120 (5) : 808-813, 2003
- 35) Abshire T, Kenet G : Recombinant factor VIIa : review of efficacy, dosing regimens and safety in patients with congenital and acquired factor VIII or IX inhibitors. *J Thromb Haemost* 2 (6) : 899-909, 2004
- 36) Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, et al : A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor : the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. *Blood* 109 (2) : 546-551, 2007
- 37) Astermark J, Rocino A, Von Depka M, et al ; EHTSB: Current use of by-passing agents in Europe in the management of acute bleeds in patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* 13 (1) : 38-45, 2007
- 38) DiMichele DM, Kroner BL ; North American Immune Tolerance Study Group : The North American Immune Tolerance Registry : practices, outcomes, outcome predictors. *Thromb Haemost* 87 (1) : 52-57, 2002
- 39) DiMichele DM, Hay CR : The international immune tolerance study : a multicenter prospective randomized trial in progress. *J Thromb Haemost* 4 (3) : 501-502, 2006
- 40) Sawamoto Y, Shima M, Yamamoto M, et al : Measurement of anti-factor IX IgG subclasses in haemophilia B patients who developed inhibitors with episodes of allergic reactions to factor IX concentrates. *Thromb Res* 83 (4) : 279-286, 1996
- 41) Shibata M, Shima M, Misu H, et al : Management of haemophilia B inhibitor patients with anaphylactic reactions to FIX concentrates. *Haemophilia* 9 (3) : 269-271, 2003
- 42) Parameswaran R, Shapiro AD, Gill JC, et al ; HTRS Registry Investigators : Dose effect and efficacy of rFVIIa in the treatment of haemophilia patients with inhibitors : analysis from the Hemophilia and Thrombosis Research Society Registry. *Haemophilia* 11 (2) : 100-106, 2005
- 43) Kenet G, Lubetsky A, Luboshitz J, 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* 1 (3) : 450-455, 2003
- 44) 白幡 聡, 嶋 緑倫, 岡 敏明ほか : 国内のインヒビター保有血友病患者における遺伝子組換え活性型凝固第Ⅶ因子製剤 (注射用ノボセブン) の高用量単回投与に関する臨床研究. *日本血栓止血誌* 19 : 244-256, 2008
- 45) Leissinger CA, Becton DL, Ewing NP, et al : Prophylactic treatment with activated prothrombin

3. 合併症の予防と治療 3) インヒビター保有患者の治療 (i) 止血治療

- complex concentrate (FEIBA) reduces the frequency of bleeding episodes in paediatric patients with haemophilia A and inhibitors. *Haemophilia* 13 : 249-255, 2007
- 46) Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardtsen E, et al : Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. *J Thromb Haemost* 5 (9) : 1904-1913, 2007
- 47) 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 (4) : 347-351, 2004
- 48) Schneiderman J, Rubin E, Nugent DJ, et al : Sequential therapy with activated prothrombin complex concentrates and recombinant FVIIa in patients with severe haemophilia and inhibitors : update of our previous experience. *Haemophilia* 13 (3) : 244-248, 2007
- 49) Shima M, Matsumoto T, Ogiwara K : New assays for monitoring haemophilia treatment. *Haemophilia* 14 (suppl 3) : 83-92, 2008
- 50) Shima M, Matsumoto T, Fukuda K, et al : The utility of activated partial thromboplastin time (aPTT) clot waveform analysis in the investigation of hemophilia A patients with very low levels of factor VIII activity (FVIII : C). *Thromb Haemost* 87 (3) : 436-441, 2002
- 51) Matsumoto T, Shima M, Takeyama M, et al : The measurement of low levels of factor VIII or factor K in hemophilia A and hemophilia B plasma by clot waveform analysis and thrombin generation assay. *J Thromb Haemost* 4 (2) : 377-384, 2006
- 52) Hemker HC, Giesen PL, Ramjee M, et al : The thrombogram : monitoring thrombin generation in platelet-rich plasma. *Thromb Haemost* 83 (4) : 589-591, 2000
- 53) Sørensen B, Johansen P, Christiansen K, et al : Whole blood coagulation thrombelastographic profiles employing minimal tissue factor activation. *J Thromb Haemost* 1 (3) : 551-558, 2003

Ⅲ. 治療

5. 今後の展望

1) 凝固因子製剤改良の方向性

はじめに

血友病 A の止血治療は、血液凝固第Ⅷ因子製剤の輸注が基本となる。わが国における第Ⅷ因子製剤の歴史は、1967 年の Cohn 分画製剤導入に始まり、1972 年のクリオプレシピテート製剤、1979 年の高単位濃縮製剤、1988 年のモノクローナル抗体による純化精製製剤の上梓へとつながった。一方、血友病 B の止血治療に必要な血液凝固第Ⅸ因子製剤については、1972 年、第Ⅸ因子複合濃縮製剤の導入に始まり、1992 年にはモノクローナル抗体精製高純度濃縮製剤が発売された。また、インヒビター保有の血友病患者の治療製剤として、1984 年から血液凝固因子抗体迂回活性製剤(いわゆるバイパス製剤)が使用できるようになった。これら凝固因子製剤の普及により血友病患者の止血管理は容易になり、1983 年の家庭治療(自己注射)の認可と相まって血友病患者の QOL (quality of life: 生活の質) は大幅に向上した。しかし、濃縮製剤は数千人のドナー血漿を混和して原材料としているため、多くの血友病患者が凝固因子製剤を介して B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス、ヒト免疫不全ウイルスなどに感染した。

表 1 血漿分画製剤の安全対策

・問診によるハイリスク者の排除	
・コールバック制度の導入	
・スクリーニングテストの実施	
・核酸増幅テストの実施	
・原料血漿の貯留保管	
・ウイルス不活化 / 除去操作の導入	
液状加熱処理	低 pH 処理
乾燥加熱処理	スルホ化処理
蒸気加熱処理	光照射
溶媒 / 洗浄処理 (SD 処理)	ウイルス除去膜の使用
低温エタノール処理	