

years as the unit of the time axis. In a Spanish study, 252 (66%) of a total of 383 hemophiliacs had died by December 2001 [20]. In addition, if we look at the present status of a well-studied British hemophilic cohort that began with 111 patients, 74 (67%) had died by 31 December 2004 [21].

Particular note is a comparison with a Canadian study [9]. Its survival curves are expressed using calendar years as the time axis, and the beginning of 1982 is used as the origin of the time axis of HIV infection among Canadian hemophiliacs.

The Kaplan–Meier survival fraction among 660 Canadian hemophiliacs was about 40% at the beginning of 2003. As mentioned by the authors of the Canadian study, the time period of possible infection with HIV in hemophiliacs, which was terminated by the viral inactivation of blood products, suggests that the registry of hemophiliacs may be analyzed as a group of patients with a well-defined time of seroconversion [9]. Although there is a 1-year difference between the origins of the time axes between our study and theirs, the calendar year is used in their illustrations, and, thus, a simple comparison between our data and theirs is possible. Even if we consider the age-dependence of disease progression after infection with HIV, the present survival rate of $55.7 \pm 1.4\%$ as of 31 May 2006 of the entire population and the survival fractions in the three age groups appear higher than those reported from Canada.

Disease progression after infection with HIV-1 is known to be dependent on the host's genetic factors [22]. The most potent anti-HIV-1 genetic factor, CCR5 $\Delta 32$ [23], is absent in the Japanese population; however, other protective alleles, CCR2 64I [24], RANTES-28G [25], and IL4-589T [26], are more prevalent in Japanese than in Caucasians [23]. Combining these reports, we speculate that the present survival rate may have resulted from an advantageous genetic background in Japanese patients. It would thus be interesting to see whether these alleles are over-represented in the present surviving population. Of course, however, higher than 50% survival rate at the end of May 2006 in Fig. 2 (dotted line) resulted mainly from the fact that more than half of the patients were children or adolescents in 1983.

Regarding infection with HCV, most of the present patients were infected with HCV, as summarized in Sect. 3. This infection with HCV in the present subjects is thought to have occurred before 1989, as observed by Taki et al. [27]. Therefore, the recent increase in the number of deaths from hepatic disease may be a natural consequence of infection with HCV [28]. Although the emerging risk of mortality from liver disease and liver cancer had already been observed among hemophiliacs with or without HIV-1 in the United Kingdom just before 1997 [29], it became evident after 1997 in Japan.

Patients treated before the introduction of blood donor screening for HBV were exposed to HBV. Thus, the majority of treated older hemophiliacs show serological evidence of previous HBV infection, and a few of them have become chronic carriers of HBsAg. However, the positivity/negativity of HBV antibody is not a definite reportable item in our surveillance. The positivity of HBV must be reported only when the possible cause of liver disease is HBV. A total of 20 such cases were included in Table 3.

Since the official approval of protease inhibitors in Japan in 1997, deaths from AIDS has markedly decreased, while the number of liver disease-related causes of death is still significant. This has resulted in a significant increase in the proportion of liver disease-related deaths due to the decrease in non-liver disease-related mortality. After 1997, when the annual number of deaths decreased markedly, 63 cases (43%) among the 148 subtotal number of deaths had critical hepatic disease that originated from HCV.

The changes in the hazard function shown in Fig. 3 almost parallel the changes in the annual number of deaths. Although the marked rise is restricted after 1997, we notice that the magnitude of hazard for death could have been much smaller without deaths due to hepatic disease. Therefore, the most important clinical implication of these considerations is to focus on the prevention of liver diseases.

The cumulative rate of patients who had received interferon therapy is 36% in the present study. According to the summary of questionnaires regarding interferon therapy [30], patients' hesitation to take time-off for the therapy and fear of adverse effects, as well as both patients' and physicians' misplaced optimistic decision that therapy can be delayed at the present state of the disease seem to have resulted in such a low rate of therapy. However, recent studies have demonstrated the safety and efficacy of anti-HCV therapy using PEGylated interferon and ribavirin combination therapy in HIV-infected individuals [31]. This therapy was found to be more effective than standard interferon and ribavirin [17]. Although clinicians must be aware of the side effects and toxicities [32], this therapy should be undertaken more frequently to realize survival benefits.

Acknowledgments We would like to express our sincere gratitude to Rie Kuwabara and Mieko Asahara for their assistance in the national survey from which the data of the present paper were extracted. This work was partly supported by the Japanese Foundation for AIDS Prevention, Tokyo, Japan.

References

1. Goedert JJ, Kessler CM, Aledort LM, Biggar RJ, Andes WA, White GC, et al. A prospective study of human immunodeficiency virus type 1 infection and the development of AIDS in

- subjects with hemophilia. *N Engl J Med.* 1989;321:1141–8.
2. Phillips AN, Sabin CA, Elford J, Bofill M, Lee CA, Janossy G. CD8 lymphocyte counts and serum immunoglobulin A levels early in HIV infection as predictors of CD4 lymphocyte depletion during 8 years of follow-up. *AIDS.* 1993;7:975–80.
 3. Muñoz A, Xu J. Models for the incubation of AIDS and variations according to age and period. *Stat Med.* 1996;15:2459–73.
 4. Simon V, Ho DD, Karim QA. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. *Lancet.* 2006;368:489–504.
 5. Schneider MF, Gange SJ, Williams CM, Anastos K, Greenblatt RM, Kingsley L, et al. Patterns of the hazard of death after AIDS through the evolution of antiretroviral therapy: 1984–2004. *AIDS.* 2005;19:2009–18.
 6. Kramer JR, Giordano TP, Soucek J, El-Serag HB. Hepatitis C coinfection increases the risk of fulminant hepatic failure in patients with HIV in the HAART era. *J Hepatol.* 2005;42:309–14.
 7. Merchante N, Giron-Gonzalez JA, Gonzalez-Serrano M, Torre-Cisneros J, Garcia-Garcia JA, Arizcorreta A, et al. Survival and prognostic factors of HIV-infected patients with HCV-related end-stage liver disease. *AIDS.* 2006;20:49–57.
 8. Wilde JT. HIV and HCV coinfection in hemophilia. *Haemophilia.* 2004;10:1–8.
 9. Arnold DM, Julian JA, Walker IR. Mortality rates and causes of death among all HIV-positive individuals with hemophilia in Canada over 21 years of follow-up. *Blood.* 2006;108:460–4.
 10. Data on File. Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare, 2007.
 11. Japanese Foundation for AIDS Prevention. Official Report of National Surveillance on Coagulation Disorders in Japan 2006. Published by Japanese Foundation for AIDS Prevention, Tokyo.
 12. Yamada K. Pathological status and therapy of HIV-infected hemophiliacs in Japan. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1992;23(Suppl 2):127–30.
 13. Fukutake K, Ueda Y, Tatsunami S, Ajisawa A, Oka S, Takamatsu J, et al. Causes of death (1983–1997) in patients infected with Human Immunodeficiency Virus by contaminated blood coagulation factor products: report of the clinical study group on prevention and treatments of HIV infection. *Jpn J Clin Hematol.* 1999;40:550–5.
 14. Tatsunami S, Taki M, Shirahata A, Mimaya J, Yamada K. The number of people in Japan with coagulation disorders: 2001 update. *Int J Hematol.* 2003;77:96–8.
 15. Klein JP, Moeschberger ML. Survival analysis. Techniques for censored and truncated data. New York: Springer; 1997.
 16. Horová I, Zelinka J. Contribution to the bandwidth choice for kernel density estimates. *Comp Stat.* 2007;22:31–47.
 17. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Martinos G, Gonzales FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002;347:975–82.
 18. Tatsunami S, Fukutake K, Taki M, Shirahata A, Mimaya J, Takamatsu J, et al. Observed decline in the rate of death among Japanese hemophiliacs infected with HIV-1. *Int J Hematol.* 2000;72:256–7.
 19. Strathdee SA, Veugelers PJ, Page-Shafer KA, McNulty A, Moss AR, Schechter MT, et al. Lack of consistency between five definitions of nonprogression in cohorts of HIV-infected seroconverters. *AIDS.* 1996;10:959–65.
 20. Quintana M, Del Amo J, Barrasa A, Perez-hoyos S, Ferreros I, Hernández F, et al. Progression of HIV infection and mortality by hepatitis C infection in patients with haemophilia over 20 years. *Haemophilia.* 2003;9:605–12.
 21. Sabin CA, Phillips AN, Yee TT, Griffioen A, Lee CA. Twenty-five years of HIV infection in haemophilic men in Britain: an observational study. *BMJ.* 2005;331:997–8.
 22. Rowland-Jones SL. Survival with HIV infection: good luck or good breeding? *TIG.* 1998;14:343–5.
 23. Shioda T, Nayayama EE. Human genetic polymorphisms affecting HIV-1 diseases. *Int J Hematol.* 2006;84:12–7.
 24. Smith MW, Dean M, Carrington M, Winkler C, Huttelery GA, Lomb DA, et al. Contrasting genetic influence of CCR2 and CCR5 variants on HIV-1 infection and disease progression. *Science.* 1997;277:959–65.
 25. Liu H, Chao D, Nakayama EE, Taguchi H, Goto M, Xin X, et al. Polymorphism in RANTES chemokine promoter affects HIV-1 disease progression. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;96:4581–5.
 26. Nakayama EE. Protective effect of interleukin-4-589T polymorphism on Human Immunodeficiency Virus type 1 disease progression: Relationship with virus load. *J Infect Dis.* 2002;185:1183–6.
 27. Taki M, Tatsunami S, Shirahata A, Fukutake K, Mimaya J, Yamada K. Prevalence of hepatitis C virus infection in coagulation disorders in Japan. *Int J Hematol.* 2003;77:528–9.
 28. Lee C, Dusheiko G. The natural history and antiviral treatment of hepatitis C in haemophilia. *Haemophilia.* 2002;8:322–9.
 29. Darby SC, Ewart DW, Giangrande PLF, Spooner RJD, Rizza CR, Dusheiko GM, et al. Mortality from liver cancer and liver disease in haemophilic men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis C. *Lancet.* 1997;350:1425–31.
 30. Japanese Foundation for AIDS Prevention. Official Report of National Surveillance on Coagulation Disorders in Japan 2004. Published by Japanese Foundation for AIDS Prevention, Tokyo.
 31. Kontorinis N, Agarwal K, Dieterich DT. Treatment of hepatitis C virus in HIV patients: a review. *AIDS.* 2005;19:S166–73.
 32. De Mendoza C, Martin-Carbonero L, Barreiro P, de Baar M, Zahonero N, Rodriguez-Novoa S, et al. Mitochondrial DNA depletion in HIV-infected patients with chronic hepatitis C and effect of pegylated interferon plus ribavirin therapy. *AIDS.* 2007;21:583–8.

インヒビター保有患者の治療

——バイパス製剤をめぐる最近の話題——

白幡 聡, 酒井 道生

産業医科大学小児科学教室

Treatment of Inhibitors in Hemophilia: Recent Topics in Inhibitor Bypassing Coagulation Products

Akira SHIRAHATA and Michio SAKAI

Department of Pediatrics, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan

Abstract Marked advances have been made in hemostatic treatment for hemophilia during the last 20 years, owing to a stable supply of safe and effective coagulation factor concentrates. On the other hand, the treatment results in patients who developed inhibitors, particularly high responder type inhibitors after the initiation of the injection of coagulation factor concentrates are considerably poorer than those in inhibitor-negative patients. Therefore, hemostatic treatment in inhibitor-positive patients is a major problem in the treatment of hemophilia. To improve this situation, various approaches have been attempted. We introduce recent topics on inhibitor bypassing agents as follows.

1. Long-term safety and efficacy of rFVIIa (NovoSeven®) in hemophilia patients with inhibitors: Interim marketing study in Japan. 2. Clinical studies for single/high dose treatment of rFVIIa. 3. Clinical studies comparing rFVIIa to APCC. 4. Prophylactic treatment with rFVIIa or APCC. 5. New inhibitor bypassing drugs under clinical investigation.

要旨 血友病の止血治療はここ 20 年の間に著しく進歩し、安全で止血効果の高い凝固因子製剤が安定して供給されるようになった。一方、凝固因子製剤の輸注開始後にインヒビター、とくに high responder type のインヒビターが発現した患者の治療環境は、インヒビター陰性患者の状況と比べてかなり劣っており、インヒビター保有患者の止血治療は、血友病医療の中で、残された大きな課題となっている。この状況を改善するためにさまざまな取り組みがなされているので、本稿ではバイパス製剤について、以下の最近の話題を紹介する。

1. わが国における rFVIIa の市販後調査成績, 2. rFVIIa 高用量単回投与の有用性, 3. バイパス製剤の選択, 4. バイパス製剤の定期投与, 5. 出番を待つバイパス製剤。

Key words: hemophilia, inhibitor, bypassing products, rFVIIa, APCC

I. はじめに

血友病の止血療法はここ 20 年の間に著しく進歩し、安全で止血効果の高い凝固因子製剤を安定して使用でき

るようになった。これらの製剤を定期的に補充することによって、繰り返す関節内出血により惹起される血友病性関節症の発症や進展を予防するエビデンスも集積されつつある。一方、凝固因子製剤の輸注開始後に、インヒビター、とくに高反応型 (high responder type) のインヒビターが発現した患者の治療環境は、インヒビター陰性患者の状況と比べて劣っており、インヒビター保有患者の止血治療は、血友病医療の中で残された大きな課題となっている。そこで、この状況をできるだけ改善するためのさまざまな取り組みがなされているので、本稿

別刷請求先: 〒807-8555 北九州市八幡西区医生ヶ丘 1-1 産業医科大学小児科 白幡 聡
Reprint requests to Akira Shirahata, Department of Pediatrics, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan, 1-1, Iseigaoka, Yahatanishi-ku, Kitakyushu, 807-8555 Japan

ではインヒビター保有患者の止血治療に用いられるバイパス製剤(血液凝固因子抗体迂回活性製剤)に限定して最近の話題を紹介する。

II. わが国における遺伝子組換え活性型凝固第VII因子製剤(rFVIIa, 商品名: 注射用ノボセブン®)の市販後調査成績¹⁾

わが国で最初に導入されたバイパス製剤は、血漿由来の活性型プロトロンビン複合体製剤(APCC, 商品名: ファイバ・イムノ®およびオートブレックス®)で、後にそれまで血友病Bの治療に用いられてきた非活性型のプロトロンビン複合体製剤(PCC)であるプロブレックス®にもバイパス製剤としての適応が追加された(ただし、この中で現在も使用されているのはファイバ®のみである)。さらに、rFVIIaが2000年3月(後天性血友病には2004年11月)に承認された。rFVIIaは、承認時に10年間の再審査期間が指定され、現在も使用成績調査が続けられているが、われわれは5年間の市販後調査を解析し、中間報告を行った。それによると、先天性および後天性血友病患者102例1,580出血エピソードの中で、rFVIIa初回投与後12時間以内に止血効果が認められたのは69.6%であった。また、8時間以内に止血効果が認められたのは60.9%で、臨床試験成績(31.2%)のほぼ2倍であった。全出血エピソードのうち、3つの要件(初回投与量が90 μ g/kg以上、出血から初回投与までの時間が3時間以内、平均投与間隔が3時間以内)をすべて満たした群(推奨治療条件群)の有効率は82.4%で、その他の群の有効率(44.4%)に比し有意に高かった。一方、推奨治療条件を満たした治療エピソードは全体の約4割に過ぎず、rFVIIaの有効性を高めるためには、3つの要件を満たすことの重要性が示された。安全性について、有害事象は20例42件(うち、重篤な有害事象は3例4件)報告されたが、いずれも本剤との明らかな関連性は認められなかった。

III. rFVIIaの高用量単回投与の有効性²⁾

前述したように、rFVIIaによる治療は出血してから3時間以内に90 μ g/kg以上を投与し、以後、止血が得られるまで2~3時間ごとに繰り返し投与することが推奨されている。しかしながら、乳幼児など血管確保が難しい患者に対して、繰り返し静脈穿刺を行うことは、実地臨床から、在宅治療導入の上からも障壁となる。一方、rFVIIaの止血効果の本態は活性化血小板上でのトロンビンバーストで、トロンビンの産生量はrFVIIaの濃度に依存して増加することが、*in vitro*の実験やワルファ

リンを投与された健常人での研究で明らかにされている。そこで、頻回投与の問題を解決するために、高用量のrFVIIaを投与し、できるだけ1回の輸注で止血を図る方法(以後、高用量単回投与)が試みられるようになった。とくに2つの比較対照試験(Fig. 1, Table 1)で高用量(270 μ g/kg)単回投与群と標準用量(90 μ g/kg)複数回投与群の有効率に差がみられず、また特記すべき副作用もなかったことから^{3,4)}、2007年、EUにおいて利便性に優れたrFVIIaの高用量単回投与方法が正式に承認された。その後、発表された米国の二重盲検比較対照試験においても、270 μ g/kgの単回投与群と90 μ g/kgの3回投与群の間で止血効果に有意差はみられなかった⁵⁾。

一方、わが国でも、それまでの先駆的研究成績を勘案して、2004年8月にクロスオーバー方式による高用量単回投与に関する医師主導型臨床研究を開始した。本臨床研究は、多施設参加型臨床試験で、まず第I相試験と

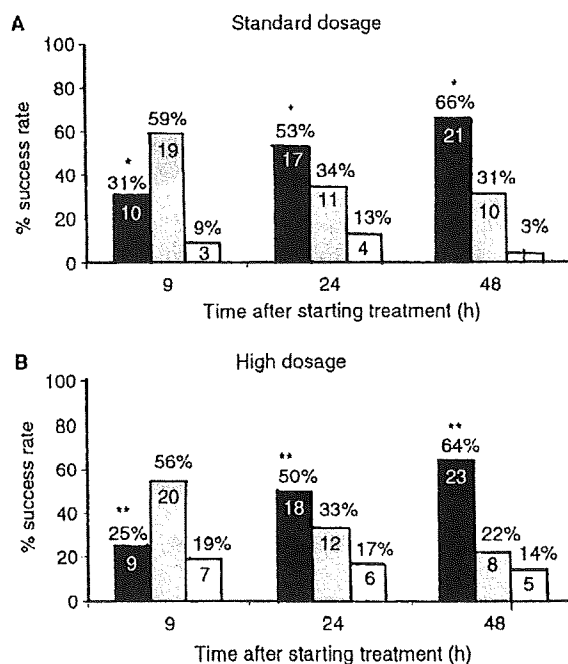


Fig. 1 Rates of success (dark gray bars), partial response (gray bars) and failure (white bars) to recombinant factor VIIa treatment given according to the standard-(A) and the high-dosage regimen based on a single high-dose bolus followed by repeated standard doses after 9 h (B)

The number of treatment courses evaluated is given inside the bars. (A) Including one recurrence within 24 h from the start of treatment course. * $p=0.02$. (B) Including one recurrence within 48 h from the start of treatment course, ** $p=0.004$.

Table 1 Comparison between high and standard dosage of rFVIIa in hemophiliacs with inhibitor for global treatment response (effective/ineffective) and preference

	90×3/270 μg/kg rFVIIa regimen (n=11)	270/90×3 μg/kg rFVIIa regimen (n=10)	Total (n=21)
90 μg/kg×3			
n	11	9	20
Effective	7 (64%)	7 (78%)	14 (70%)
Ineffective	4 (36%)	2 (22%)	6 (30%)
270 μg/kg			
n	10	10	20
Effective	6 (60%)	7 (70%)	13 (65%)
Ineffective	4 (40%)	3 (30%)	7 (35%)
Preference			
n	10	9	19 ^a
90 μg/kg×3	2 (20%)	2 (22%)	4 (21%)
No preference	6 (60%)	5 (56%)	11 (58%)
270 μg/kg	2 (20%)	2 (22%)	4 (21%)
			p=0.637 ^b

^a Two patients experienced only one haemarthrosis during trial; ^b p-value for the exact versions of McNemar's test of preference.

して22例のインヒビター保有血友病患者を対象に、来院時（出血時もしくは非出血時）にrFVIIa270 μg/kgを単回静脈内投与し、その安全性を詳細に検討した。その結果、MDAII法による評価で、投与30分後に有意の凝固速度と凝固加速度の亢進、トロンビン産生量（Peak th値）の増加、トロンビン産生がピークに達するまでの時間（tt-Peak 値）の短縮が観察され、このことから凝血的有効性が観察された。一方、バイタルサインを含む全身所見に関しては、高用量rFVIIa投与による影響は認められなかった。血球系、生化学的臨床検査値、DICマーカーにも影響は認められなかった⁶⁾。

そこで、高用量（270 μg/kg）単回投与と、標準用量（90 μg/kg）3時間ごと3回投与における有効性と安全性の差異について無作為割付けクロスオーバー方式で検討する第II相試験を実施した。高用量と標準用量のいずれか一方が有効で他方が無効の場合を「選好あり」と判定して両群の選好性を比較したところ、270 μg/kg単回投与群のほうが選好性が高い傾向を示したものの、十分な症例数を確保できなかったことも影響してか、両群間で選好性に統計学的有意差は認められなかった⁷⁾。しかし、副次的解析として、疼痛が改善した症例の割合を経時的に比較した結果では、高用量群で投与後早期から疼痛が改善された（Fig. 2）。本剤に起因すると考えられる副作用は、両群いずれでも報告はなかった。高用量単回投与群は、患者・家族のQOLの改善に寄与できることから、わが国でも270 μg/kg単回投与法が正式に承認されることが望まれる。

IV. バイパス製剤の選択

バイパス療法の中で、APCCとrFVIIaの位置付けはこれまで明確でなかった。そのもっとも大きな理由は、インヒビター保有患者に対する両製剤の有用性を直接比較した臨床研究がなされていなかったことである。そこで、最近、両製剤の止血効果に関する前方視的非盲検無

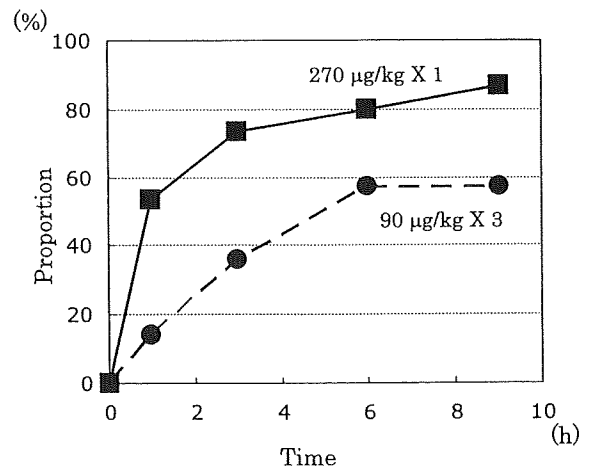


Fig. 2 The pain improvement comes faster for 270 μg/kg×1 group compared to 90 μg/kg×3 group. The proportions of patients who showed improvement of the pain were plotted as a time course. The improvement of the pain was defined as ≥10% difference of the visual analogue scale.

作為クロスオーバー比較対照試験が実施された⁹⁾。本研究は、計48症例96回の足・膝および肘の関節内出血エピソードに対するAPCC (FEIBA[®]) 75~100 IU/kg 単回投与と、rFVIIa (NovoSeven[®]) 90~120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 2回投与の止血効果を比較検討したものである。その結果、関節内出血に対する両製剤の止血効果は同等であった (Table 2)。しかしながら、サブグループに分けて検討すると、いくつかの患者群では両製剤の止血効果に差がみられた。

一方、rFVIIa (NovoSeven[®]) 270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 単回投与、90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 3時間ごと3回投与、APCC (FEIBA[®]) 75 IU/kg 単回投与の3群間で止血効果を比較した臨床試験の成績が最近発表された⁹⁾。この研究では、rFVIIaの用量間の比較は二重盲検比較対照試験となっているが、APCCとの比較は非盲検比較対照試験として実施された。試験薬の初回投与から9時間以内に、止血(救済)のため試験薬の他にバイパス製剤の追加投与がなされたエピソードの比率は、rFVIIa 270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 単回投与群では8.3%、rFVIIa 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 3回投与群では9.1%、APCC群では36.4%で、高用量rFVIIa群とAPCC群の間に有意差が認められた (Fig. 3)。一方、われわれの高用量単回投与試験でも採用した、関節痛と関節可動性を組み合わせた有効性評価 (global response algorithm) は、3群間に有意差はみられなかった。以上の成績は、急性期の関節内出血に対してAPCCよりも高用量のrFVIIaのほうが止血効果が高いことを示唆するが、(1) 両群の比較は非盲検で、高用量投与の場合は実薬1回に加えてプラセボ2回の合計3回投与しているのに対して、APCCは1回のみ投与であり、biasがかかった可能性があること、(2) 初回投与から9時間までの追加投与実施率を比較した成績であること、(3) 出血してから輸注までの時間が両製剤の止血効果に影響を及ぼした可能性があること、などを考えると本報告の解釈には慎重な配慮が必要であろう。

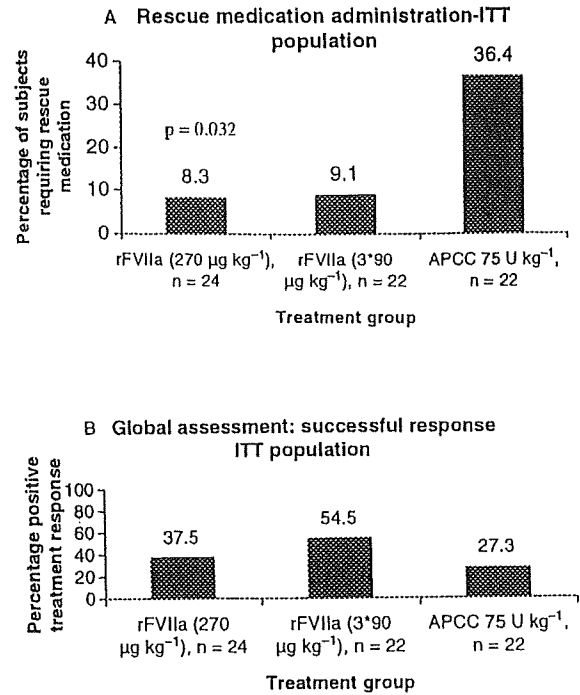


Fig. 3 Additional haemostatic medication administration—intent-to-treat population (A), and global assessment: successful response—intent to treat population (B)

V. バイパス製剤の定期投与

バイパス製剤は半減期が短く、実際、出血している患者や観血的手術時の患者に投与した時の止血効果作用時間が短いことから、定期投与には馴染まない長い間考えられてきた。しかし、Konkleら⁹⁾によりなされた臨床研究は、この既成概念を覆すものであった。彼らは、比較対照試験開始前の出血回数が1カ月に平均4回以上のインヒビター保有血友病患者38例を対象として、22例

Table 2 Proportion reporting that bleeding had stopped by treatment and time point

Hours after infusion (n)	FEIBA (%)	NovoSeven (%)	90% confidence interval (%)*	p
2 [†] (47)	53.2	38.3	0.06–29.72	0.495
6 (46)	76.1	65.2	–2.73–24.47	0.309
12 (45)	77.8	75.6	–11.92–16.37	0.069
24 (42)	90.5	85.7	–4.75–14.28	0.038
36 (41)	95.1	87.8	–1.45–16.09	0.075
48 (41)	95.1	92.7	–4.48–9.36	0.001

* The 90% confidence interval for the difference in the proportions of patients' rating of whether the bleeding had stopped for each of the treatments (columns 2 and 3). Rejecting the null hypothesis at the 0.05 level is equivalent, in this setting, to showing the upper and lower limits of the confidence interval fall within plus or minus 15%. [†] Prior to the second dose of NovoSeven.

に rFVIIa の定期投与 (90 または 270 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) を3カ月間実施した。その結果、出血頻度は rFVIIa 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与群で 45%, 270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与群で 59%減少した。驚くことに、出血頻度の減少は3カ月間の定期補充終了後も持続した (Fig. 4)。定期投与はあらゆる部位の出血を減少させたが、とくに関節内出血の減少が顕著であった。

一方、Leissinger ら¹⁰⁾ は6カ月以上にわたり APCC (FEIBA[®]) の定期投与を受けていた5症例の診療録を後方視的に検討した。これらの症例の治療継続期間は6~24カ月 (中央値15カ月) で、投与量が4例では50~75 IU/kg, 週3回, 1例では100 IU/kg, 連日であった。この間、整形外科的所見は4例で維持, 1例では改善が認められた。出血頻度は全例、定期投与開始前と比較して減少した (Fig. 5)。この成績から、本剤の薬物動態からの予想に反して、有意な関節破壊が起こる前から定期投与を行うと、血友病性関節症の予防あるいは進展抑制を図れる可能性がある。しかし、彼らも述べているように、バイパス製剤の定期投与を標準化する前に、(1) 定期投与と出血時投与の有用性の比較, (2) 使用するバイパス製剤の種類と至適投与方法, (3) 安全性, (4) 治療費と患者のQOLに及ぼす影響などについて幅広く検討する必要がある。

VI. 出番を待つバイパス製剤

rFVIIa の導入によりバイパス止血治療はかなり前進し

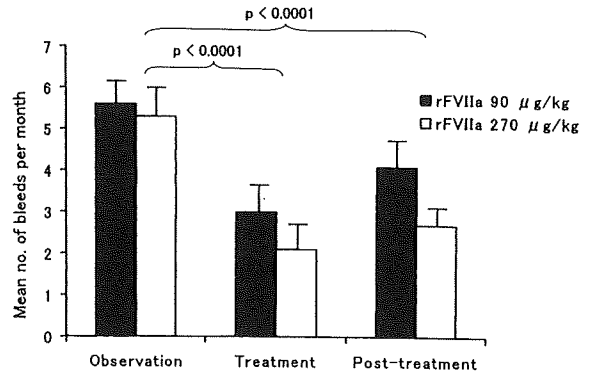
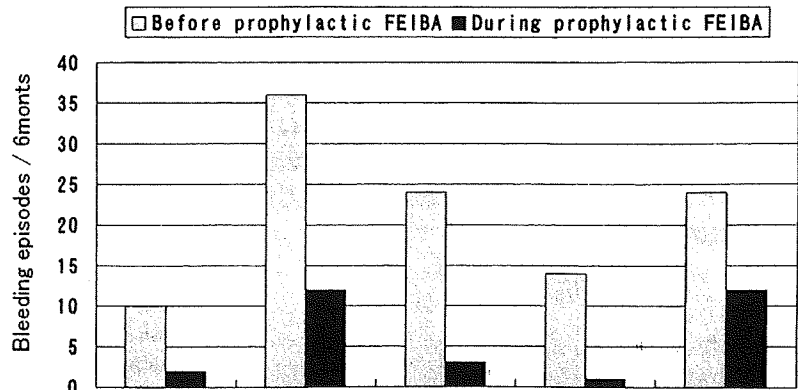


Fig. 4 Effects of rFVIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors.

たものの、その止血効果や利便性は満足すべきものとはいえない。そこで、止血作用を高め、rFVIIa よりも長時間止血作用を発揮する製剤の開発が進められており、現在、2つのバイパス製剤が臨床治験に入っている。

その1つはわが国で開発された製剤で、活性型第VII因子 (FVIIa) と、その天然基質である第X因子 (FX) を1:10の重量比で含有している。FXを加えることにより、FVIIaのトロンビン産生能が高まるだけでなく、FXの生体内半減期がFVIIaよりも長くなることから、FVIIa単独製剤よりも止血効果の持続性が長いことが期待できる¹¹⁾。そこで本剤を用いて、非臨床試験を実施し



Before prophylactic FEIBA	10	36	24	14	24
During prophylactic FEIBA	2	12	3	1	12
Age at inhibitor detection (months)	22	18	24	8	14
Age at initiation of prophylaxis (years)	16	3	10.5	6	7
Peak inhibitor titre (BU)	2,500	653	1,085	3,010	127
Duration of prophylaxis (months)	6	11	15	24	24

Fig. 5 Reduction of bleeding frequency with prophylactic APCC (FEIBA[®])

たところ, FVIIa 単独よりも FX の添加により止血効果が高まり, かつ, その持続時間が延長することが明らかになった. また, 過血栓形成能については, APCC より安全であることが示されたため, 新規のバイパス製剤として, 現在, インヒビター保有血友病患者を対象とした臨床薬理試験が進行中である.

もう1つは, 野生型 rFVIIa に対して V158D/E296V/M298Q の変異をもつアナログ製剤 (N1731) である¹²⁾. 本変異型 rFVIIa の, 組織因子由来細胞上での FX 活性化能は, 野生型と差がないが, 活性化血小板上では, 野生型の 30 倍, FX を活性化する. 同様に, トロンビンを 4~10 倍多く産生する. また, 第 VIII あるいは第 IX 因子欠乏下で凝固時間を短縮させるが, それに必要な濃度は野生型 rFVIIa の 1/50 である. これらの特性を活用するべく rFVIIa アナログ製剤の国際臨床試験が始まっている.

VII. おわりに

以上, バイパス製剤に的を絞って最近の話題を紹介した. 2007 年に実施された, 血液凝固異常症の QOL に関する研究 (分担研究者: 瀧 正志) でも, インヒビター治療の向上を望む多くの声が寄せられた¹³⁾. そのうちの 1 つを紹介して, 本稿の結びとする.

「インヒビター患者の治療がもっと向上したらと, 切に思います. それでも息子が誕生してから 7 年, ノボセブン, ITI 療法など, 進歩してきているのも実感としてありますが, インヒビターなしの患者さんと比べるとあまりにも QOL に違いがあります. 時にうらやましいとさえ感じる時もあります. 運動会, 遠足などの行事の前には何週間も前から出血が起きないように祈り, 行動 (生活) もびくびくとしたものになりがちです. 行事に参加したい一心で…せめて長時間の出血予防として使える薬剤があればと思うのは, 私ばかりではないように思います (保護者/7 歳)」.

引用文献

- 1) 白幡 聡, 岡 敏明, 福武勝幸, 他: 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化型血液凝固第 VII 因子製剤 (注射用ノボセブン[®]) の長期的安全性および有効性: 5 年間の市販後調査中間解析報告. 血栓止血誌 17: 331-344, 2006
- 2) 白幡 聡: 海外における遺伝子組換え活性化型凝固第 VII 因子製剤 (注射用ノボセブン[®]) の高用量単回投与に関する臨床研究. 血栓止血誌 18: 255-264, 2007
- 3) Santagostino E, Mancuso ME, Rocino A, et al: A

prospective randomized trial of high and standard doses of recombinant factor VIIa for treatment of hemarthroses in hemophiliacs with inhibitors. J Thromb Haemost 4: 367-373, 2006

- 4) Kavakli K, Makris M, Zulfikar B, et al: NovoSeven[®] trial (F7HAEM-1510) investigators. Home treatment of hemarthroses using a single dose regimen of recombinant activated factor VII in patients with haemophilia and inhibitors. Thromb Haemost 95: 600-605, 2006
- 5) Yong G, Shaffer FE, Rojas P, et al: Single 270 $\mu\text{g kg}^{-1}$ -dose rFVIIa vs. standard 90 $\mu\text{g kg}^{-1}$ -dose rFVIIa and APCC for home treatment of joint bleeds in haemophilia patients with inhibitors: A randomized comparison. Haemophilia 14: 287-294, 2008
- 6) 白幡 聡, 嶋 緑倫, 岡 敏明, 他: 国内における遺伝子組換え活性化型凝固第 VII 因子製剤 (注射用ノボセブン[®]) の高用量単回投与に関する臨床研究第 I 相試験結果—安全性についての報告. 血栓止血誌 18: 614-618, 2007
- 7) 白幡 聡, 嶋 緑倫, 岡 敏明, 他: 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化型第 VII 因子製剤 (注射用ノボセブン[®]) の高用量単回投与試験に関する臨床研究 血栓止血誌 19: 244-256, 2008
- 8) Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, et al: A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: The FEIBA Novo Seven Comparative (FENOC) study. Blood 109: 546-551, 2007
- 9) Konkle BA, Ebbesen LS, Serban MA, et al: Randomized, prospective clinical trial of rFVIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. J Thromb Haemost 5: 1904-1913, 2007
- 10) Leissing CA, Becton DL, Ewing NP, et al: Prophylactic treatment with activated prothrombin complex concentrate (FEIBA[®]) reduces the frequency of bleeding episodes in paediatric patients with haemophilia A and inhibitors. Haemophilia 13: 249-255, 2007
- 11) Tomokiyo K, Nakatomi Y, Araki T, et al: A new therapeutic approach combining human plasma-derived Factor FVIIa and X for haemophiliacs with inhibitors: Evidence of a higher thrombin generation rate in vitro and more sustained haemostatic activity in vivo than obtained with Factor VIIa alone. Vox Sang 85: 290-299, 2003
- 12) Allen GA, Persson E, Campbell RA, et al: A variant of recombinant factor VIIa with enhanced procoagulant and antifibrinolytic activities in an in vitro model of hemophilia. Arterioscler Thromb Vasc Biol 27: 683-689, 2007
- 13) 厚生労働科学研究事業「血友病の治療とその合併症の克服に関する研究」分担研究「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 (瀧 正志編著) 2008

5. 血友病Aの凝固因子補充療法とEBM

酒井 道生・白幡 聡¹⁾
Sakai Michio Shirahata Akira

産業医科大学小児科¹⁾教授

Summary 血友病Aは先天性に第Ⅷ因子を欠乏・欠損する凝固異常症であり、反復する関節内出血を特徴とし、血友病性関節症を発症すると日常生活動作に支障を来す。インヒビターのない血友病Aの凝固因子補充療法については、複数の国や団体からそれぞれガイドラインが出されており、その内容に極端な相違はない。いずれも十分な科学的根拠に裏付けされたものではなく、これまでの豊富な臨床的知見に基づいて作成されているが、実用上の問題は少ない。これまでは、出血時にその程度に応じて第Ⅷ因子製剤を間欠的に投与する出血時補充療法が主流であったが、最近では、出血させないことを目的に第Ⅷ因子製剤を定期的に投与する定期補充療法が普及しつつある。

はじめに

血友病Aは、X染色体上に位置する第Ⅷ因子(FⅧ)遺伝子の先天異常により、FⅧ活性の欠乏・欠損を来し出血傾向を呈する、X連鎖劣性遺伝病である。出血傾向の程度はFⅧ活性にほぼ相関するので、本来なら100%(60~140%)あるべきFⅧ活性が1%未満の場合を重症型、1~5%の場合を中等症型、5%以上の場合を軽症型と重症度分類する。軽症型および中等症型血友病Aでは、血管内皮細胞に貯蔵されたvon Willebrand因子(VWF)の放出促進作用によりFⅧ活性の3~6倍の上昇が期待できる¹⁾ desmo-

pressin (DDAVP)が第一選択治療薬となるため、血液凝固第Ⅷ因子製剤(FⅧ製剤)が絶対適応となるのは重症型血友病Aのみである。そこで本稿では、主に重症型血友病Aを対象とした凝固因子補充療法について解説する。なお、重症型血友病Aの20~30%では、FⅧ活性を阻害する抗体、いわゆるインヒビターが発生し、一時的もしくは永続的に通常量のFⅧ製剤での止血管理ができなくなる。その際にはFⅧ製剤大量投与による中和療法やバイパス療法といった別個の治療戦略が必要となるが、紙面の制限があり、本稿ではインヒビター陽性血友病Aの補充療法については言及しない。また、最初に明記しておくが、現在普及して

FⅧ(第Ⅷ因子) VWF(von Willebrand因子) DDAVP(desmopressin) FⅧ製剤(血液凝固第Ⅷ因子製剤)

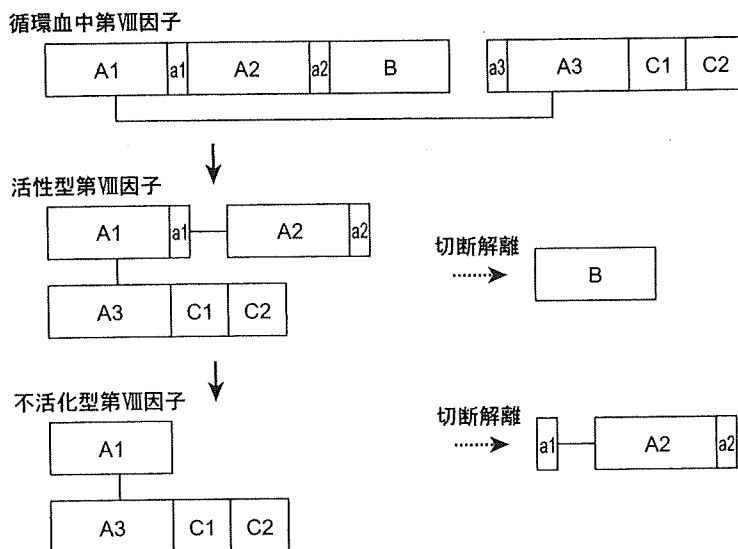


図1 第VIII因子製剤の構造およびその活性化と不活化

第VIII因子は循環血中で、A1-A2-BドメインとA3-C1-C2ドメインのヘテロダイマーとして存在する。Bドメインが切断解離され活性化し、その後A2ドメインが切断解離されると不活化する。

いる凝固因子補充方法の多くは、十分な科学的根拠に裏付けされたものではなく、これまでの豊富な治療経験に基づいている。その一方、現在の治療法で臨床的に高い有効性と安全性が実証されていることから、当面はFVIII製剤の投与方法が大幅に変更されることはないであろう。ましてや、製剤必要最小量を模索する目的で比較対照試験を実施することは倫理的にも容認される状況にないことを理解されたい。

1. FVIIIの役割および薬物動態 (図1, 2)

FVIIIは2,332個のアミノ酸からなる糖蛋白で、分子量は約300kDaであり、主に肝臓で産生される。FVIIIの基本構造は、3つのAドメイン、1つのBドメイン、2つのCドメインから構成され、A1-A2-BドメインとA3-C1-C2ドメインの

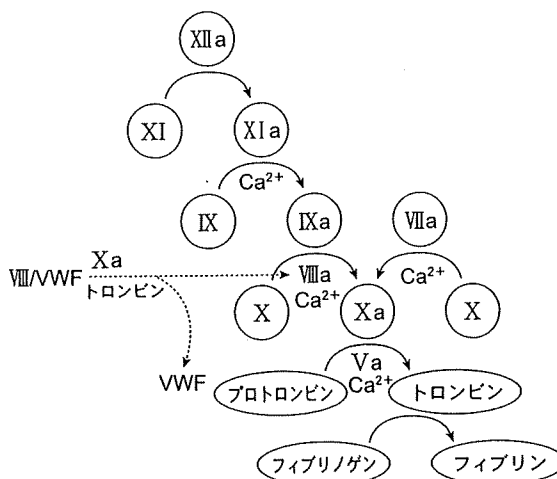


図2 血液凝固反応

FVIIIは、FXaやトロンビンの作用で、VWFから解離し活性化し、FIXaの補酵素としてFIXaの第X因子の活性化作用を著明に増強する。

ヘテロダイマーとして存在する。循環血液中に分泌されたFⅧは通常、瞬時にVWFと強固に結合しFⅧ/VWF複合体を形成し、活性化プロテインC (APC) や活性化第X因子 (FⅩa)、活性化第IX因子 (FⅨa) による不活化を免れるが、出血等により凝固系が活性化すると、傷害血管部位の血小板膜上のリン脂質に結合し、第X因子 (FⅩ)、FⅨaとともにFⅩase複合体を形成する。FⅩase複合体を形成したFⅧは、トロンビンやFⅩaの作用でVWFを解離したあとBドメインが切断除去され活性化し、FⅨaの補酵素としてFⅨaのFⅩ活性化作用を著明に増強する。その後、FⅧaはA2ドメインを解離し失活する。

FⅧの体内動態については、いったん循環血液中に分泌されたFⅧはVWFと複合体を形成し大きな分子となるため、血管外に漏出することは少なく、ほとんどが血管内にとどまる。経静脈的に投与されたFⅧも同様の挙動を呈し、単相性に近い薬物動態を示す。FⅧ活性は、経静脈的投与後10～15分でピーク値に達する。半減期は8～12時間程度であるが、個体差があり、また、成人よりも小児の半減期が短い。最近、low-density lipoprotein (LDL) 受容体ファミリーに属するlow-density lipoprotein receptor-related protein (LRP) がFⅧの細胞内取り込み分解に関与し、FⅧのクリアランスに影響を与えていることが明らかとなった。

2. 血友病Aの臨床症状

血小板系には異常がないため一次止血機構は正常に働くが、FⅧの欠乏・欠損により、二次止血機構である血液凝固反応が遅延し、形成された血栓の強度が弱いために、深部組織でのじわじわとした出血が持続しやすいのが本症の特徴であ

る。その代表が関節内出血であり、関節内への出血の反復は次第に関節の変形や破壊を来し、いわゆる“血友病性関節症”を引き起こす。好発関節は、肘、膝、足関節である。血友病性関節症を発症した関節では、関節可動域の制限や関節拘縮がみられ、日常生活動作に支障を来す。そのため、血友病治療の有効性を評価する客観的評価基準として、関節症に対する発症阻止および進行抑制効果を用いることが多い。なお、短期間に反復して出血が認められる関節を、“標的関節 (target joint)”と呼ぶ。関節内出血以外には筋肉内出血や皮下出血が多いが、重篤なものとして頭蓋内出血が重要である。同じくX連鎖劣性遺伝する第IX因子の先天性欠乏・欠損症を血友病Bと呼ぶが、臨床像のみで血友病Aと区別することはできない。

3. 血液凝固因子製剤の進歩

この半世紀に及ぶ血友病治療の飛躍的な進歩は、血液凝固因子製剤の開発によるところが大きい。血液凝固因子製剤の純化技術の向上および様々な工程での感染症対策により、FⅧ製剤は、高純度、高濃度、そして極めて安全性の高い製品となった。現在、国内で使用可能なFⅧ製剤には、血漿由来FⅧ製剤2剤と遺伝子組換えFⅧ製剤2剤があり、その概略を表1²⁾に示す。製剤中の“単位”という用語は、血漿1 mLに1単位含まれる場合にFⅧ活性が100%を示す力価を意味する。現時点では、各製剤の臨床的な有効性および安全性はほぼ同等と考えられている。なお、コンファクトFはVWFを含有しvon Willebrand病にも適応があるが、血友病Aで使用する際には他の製剤よりも必要投与容量が4～16倍多くなることに留意する。

まず、純化精製技術については、新鮮凍結血漿

APC (活性化プロテインC) FⅩa (活性化第X因子) FⅨa (活性化第IX因子) FⅩ (第X因子)

LDL (low-density lipoprotein) LRP (low-density lipoprotein receptor-related protein) FFP (新鮮凍結血漿)

表1 日本国内で使用可能な凝固因子製剤：2008年7月現在

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	アドベイト
製造/販売	日本赤十字社	化血研/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 (10 ml) 500 単位 (10 ml) 1,000 単位 (10 ml)	250 単位 (10 ml) 500 単位 (20 ml) 1,000 単位 (40 ml)	250 単位 (2.5 ml) 500 単位 (2.5 ml) 1,000 単位 (2.5 ml)	250 単位 (5 ml) 500 単位 (5 ml) 1,000 単位 (5 ml)
von Willebrand 因子の含有の有無	なし	あり	なし	なし

(文献2より引用)

(FFP) に含有される FⅧはおよそ 0.8 単位/mL であるが、凍結血漿をゆっくりと溶解することにより生成できる FⅧ高濃度含有分画であるクリオプレシピテート(クリオ)にはおよそ 8 単位/mL と、FFP の約 10 倍の FⅧが含有されている。しかし、1965 年の開発当時には画期的な製剤であったクリオを使用しても、例えば 70 kg の重症型血友病 A 患者の FⅧ活性を 50% に上昇させたい場合には 200 mL 程度の投与が必要となり、大量投与や反復投与が必要な場合には無視できない容量負荷となる。それが、現在使用可能な FⅧ製剤ではコンファクト F を除くと、100 ~ 400 単位/mL と極めて高濃度になっており、FⅧ製剤投与に伴う容量負荷はほとんど問題となくなかった。また、高純度化に伴いほとんどの夾雑物が除去され、製剤投与時のアレルギー反応の抑制にもつながった。

安全面については、過去に苦い経験のある HIV (human immunodeficiency virus) や HCV (hepatitis C virus) に代表される感染病原体への対策が十分に講じられている。現在、国内で使用

可能な血漿由来製剤は、2 剤とも国内献血由来の血漿を用いている。まず、献血時の問診以外に、HBV (hepatitis B virus), HCV, HIV, HTLV-1 (human T cell leukemia virus type-1), 梅毒, ヒトパルボウイルス B19 に対するスクリーニング検査を実施し、合格した血液のみを血漿分画原料として使用する。製造工程においても solvent/detergent (S/D) 処理, ナノフィルトレーションといった複数のウイルス除去処理を施行し、何重もの感染症対策を施している。一方、遺伝子組換え製剤 2 剤については、BHK 細胞や CHO 細胞といった FⅧ遺伝子を組み込んだ FⅧ産生細胞を使用し、ヒト血漿を原料としないものの、第一世代の製剤では FⅧ産生細胞の培養液および製剤化工程での安定化剤としてウシやヒトの血清アルブミンを使用していた。それが、第二世代の製剤では安定化剤がシヨ糖に切り替わり、最近では培養液にも安定化剤にもヒトおよび動物由来蛋白をまったく添加しない製剤も登場している。精製工程にはさらに、S/D 処理によるウイルス不活化処理も組み込まれている。実際にこれまで、初期

HIV (human immunodeficiency virus) HCV (hepatitis C virus) HBV (hepatitis B virus)
HTLV-1 (human T cell leukemia virus type-1)

表2 過去の低用量第Ⅷ因子製剤での治療成績

投与量 (単位/kg)	症例数 (例)	有効率 (%)	使用製剤	出血タイプ	文献
7-9	106	90	第Ⅷ因子製剤	関節内出血	4)
8-12	62	100	第Ⅷ因子製剤	関節内出血 その他	5)
7.5-12.5 12.5-20	196 349	89 94	第Ⅷ因子製剤	関節内出血 その他	6)
7 14 28	119 134 86	73 75 64	第Ⅷ因子製剤 その他	関節内出血	7)

(文献3より引用)

に製造された血漿由来製剤を除くと、上記4製剤での製剤伝播感染症の発症報告はない。

4. FⅧ製剤の投与方法 (出血時補充療法)

FⅧ製剤の投与方法には、投与タイミングの違いにより出血時補充療法と定期補充療法の二つがあり、また、投与速度の違いにより間欠投与方法と持続投与方法の二つがある。この中で一般的に普及しているのは出血時の間欠投与方法であり、出血時に、出血の状態に応じて目標FⅧ活性を設定し、算出した必要量のFⅧ製剤を一括(ボラス)投与し、その後は止血状態を評価しながら追加治療の要否を判断する投与方法である。FⅧ製剤は簡易的には体重1kg当たり1単位の投与でFⅧ活性2%の上昇が期待できるため、

必要投与量(単位) = 体重(kg) × 目標FⅧ活性(%) × 0.5

と計算する。ただし、回収率(FⅧ活性の実測ピーク値/期待ピーク値)は循環血漿量の影響を受けるため、多少の個体差や年齢差があることは念頭に置く必要がある。

前述した通り、現行のFⅧ製剤の投与方法は十分な科学的根拠に裏付けされたものではなく、こ

れまでの豊富な臨床経験に基づく面が大きい。理想的には、FⅧ活性を容易に100%に維持できる治療法があれば悩みはないが、実際にはFⅧ製剤の半減期は8~12時間と短くかつ高価な薬剤であるため、出血に応じた適切な投与量と投与期間の設定が求められる。表2³⁾に示す通り、過去の報告⁴⁻⁷⁾をみると主に関節内出血が対象であるが、比較的少量で高い有効率を示すものが多い。しかしこれらでは、(1)出血後すぐに製剤投与ができていない、(2)外傷性の軽症から中等症のみの出血が対象となっている、(3)標的関節の出血は含まれていないといった背景が有効率に好影響を与えている点は無視できず、安全域を見込むともう少し高用量の投与が必要と考えられる。これらの点を踏まえ、これまでに複数の国や団体から、「FⅧ製剤の補充療法に関するガイドライン」が提唱されており、今年、日本血栓止血学会の学術標準化委員会の一つである血友病部会でも、「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」²⁾が作成された。その一部を表3に示すが、細かい点まで配慮された実用的なガイドラインであり、実際の診療の際には是非参考にされたい。

なお、出血時補充療法をより効果的とするためには、出血後すみやかに製剤を投与することが大

表3 急性出血時の補充療法 (引用ガイドラインから一部抜粋)

出血部位	補充療法	備考
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。
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。腸腰筋出血は原則として入院治療とする。
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。	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。
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。	消化管壁内血腫に対してもこの投与法に準じて行う。 入院治療とする。
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。	気道閉塞のおそれがある場合は入院にて行う。
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%を目標としてボラス投与を12時間毎に行う。最低5-7日間以上継続し、漸減・中止する。	入院治療とする。

(文献2より引用)

切であり、そのためには幼児期早期に家庭注射を導入することが推奨される。血管確保の問題については個人差があるものの、技術的にはおおよ3歳以降には導入可能である。ただし、家庭注射を導入するに当たっては、予め患者サイドにその目的と意義をよく理解してもらい、製剤の管理や投与記録の提出等をきちんと遵守してもらう必要がある。これらに関しては、日本血栓止血学会の血友病標準化検討部会が作成した、「血友病在宅自己注射の基本ガイドライン(2003年)」⁹⁾が参考になる。ちなみに、平成19年度厚生労働科学エイズ対策研究事業の調査成績⁹⁾では、国内の血友病A患者(軽症型・中等症型を含む)の72%で家庭注射が導入されていた。

また、FⅧ製剤の投与を実際に行う際の留意点

として、FⅧ製剤のバイアルには規格があるため、計算された必要投与量と溶解した製剤量に差が生じることがしばしばある。その際は、投与量が多少多くなっても有害事象が生じることはまずないので、残薬分も破棄せず投与する(例えば、計算上は400単位が必要な場合、規格は250単位と500単位しかないので、500単位1バイアルを全量投与する)。実際の診療でもっとも問題となるのは止血効果の確認である。凝血学的評価にはFⅧ活性の測定が必要であるが、一部の施設を除くと外注検査となっており、結果判明に数日かかるのが実状である。簡便に測定できるのはAPTTであるが、FⅧ活性が100%よりかなり低いレベルでも正常値を示すため、高濃度のFⅧ活性の指標としては使用できない。実際には両者を

組み合わせて対応することになるが、簡易のFⅧ活性測定キットの開発が望まれる。出血部位の止血の確認に関しては疼痛等の自覚症状が重視される。とくに関節内出血や筋肉内出血では、他覚的な所見の改善に先行して自覚症状の改善を認めることが多い。ただし、周囲径等の計測可能な指標があれば忘れずに測定しておく。超音波検査等の画像評価が可能であれば経時的に評価する。なお、本稿の趣旨とは異なるが、FⅧ製剤の投与のみに心を奪われ、局所の安静や圧迫、冷却といった基本的な支持療法を軽視しない姿勢が大切である。

5. 定期補充療法

血友病は重症度により臨床像が異なることはよく知られており、重症型血友病患者では複数の血友病性関節症を認めることが多いのに対して、中等症型や軽症型の血友病患者で関節症を認めることは少ない。このような背景のもと、40年程前からFⅧ製剤を定期的に補充し臨床的重症度を軽症化する試みがなされてきた。先駆者はスウェーデンのNilssonらのグループ¹⁰⁾であり、その後、オランダのVan Creveldらのグループ¹¹⁾が追試し、現在では世界的にも広く普及した治療法となっている。定期補充療法には一次定期補充療法と二次定期補充療法があり、一次定期補充療法とは、2回目の関節内出血がみられる前、もしくは関節内出血が認められなくとも2歳未満で定期補充療法を開始する方法であり、二次定期補充療法とは、2歳以降もしくは2回以上の関節内出血を認めた後に定期補充療法を開始する方法である。なお、遠足や運動会といった出血の危険性が高い活動の直前に製剤投与することを予備的補充療法と呼び、定期補充療法には含まないのが一般的である。

定期補充療法を開始するに当たっては、いくつか留意すべき点がある。まず、出血時補充療法と比較した場合の定期補充療法の利点についてであり、これまで多くの報告がある。関節症の発症阻止や進行抑制効果を評価基準とするものが多く、最近ではManco-Johnsonらが、生後30カ月未満のFⅧ活性2%以下の血友病A患児を前方視的に追跡し、6歳時の関節MRIで、関節症有所見者が出血時補充療法群では45%であったのに対し、定期補充療法群では7%と有意に関節症の発症を抑制できたことを報告した(表4)¹²⁾。中でも衝撃的であったのは、出血時補充療法群では出血の自覚のなかった関節にもMRIで関節症が認められた事実であり、出血時補充療法では潜在的に関節症が発症する可能性が示唆された。その他、生活の質(QOL)¹³⁾や長期的な視点での経済効果¹⁴⁾における定期補充療法の優位性を実証した報告もある。小児期のみに限った検討では、定期補充療法群では製剤投与量が多くなるため医療費が高額になることが報告されているが¹⁵⁾、長期的にみると関節症の発症阻止および進行防止が小児期以降の製剤必要量および医療費の抑制につながると考えられる。

次に、定期補充療法の開始時期については、関節症の発症を完全に予防するためには、初回の関節内出血がみられる前に定期投与を開始すべきとするエビデンスはないものの、2回目もしくは3回目の関節内出血が起きる前には定期投与を開始すべきとされる。しかし、実際には血管確保や家族の受け入れの問題等があり早期開始は容易ではなく、日本で行われている定期補充療法の多くは二次定期補充療法である。一方で、いったん開始した定期補充療法を何歳まで継続すべきかという問題もあるが、この点についても十分なエビデンスはない。なお、低年齢で定期補充療法を開始

QOL (生活の質)

表4 定期補充療法と出血時補充療法での関節症の比較

	定期補充療法 (32例)	出血時投与 (33例)	P値
MRI所見 評価可能症例数	27例	29例	0.73
関節障害あり	2例(7%)	13例(45%)	0.002
平均総投与回数/ 平均総観察日数	653±246回/ 1,497日	187±100回/ 1,490日	<0.001 0.95
平均年間 関節出血回数	0.63±1.35回	4.89±3.57回	<0.001
平均年間 総出血回数	3.27±6.24回	17.69±9.25回	<0.001

(文献12より引用)

するとインヒビターが発生しやすいという意見もあつたが、最近では、重篤な出血等により低年齢で大量に製剤投与をせざる得ない状況がインヒビターの発生を助長するのであつて、低年齢での定期補充療法の開始自体はインヒビター発生のリスクにならないという意見が主流であり、逆に、低年齢での定期補充療法の開始によりインヒビターの発生は抑制されるとする報告¹⁶⁾もみられる。

投与量と投与間隔については、FⅧの薬物動態を考えると、FⅧ製剤を連日投与する方法が製剤必要量をもっとも抑制できる¹⁷⁾とされるが、連日注射をしなければならぬ患者の負担は大きく、多くは週3回もしくは隔日での投与が選択されている。実際に Nilsson らのグループは、25～40単位/kgの週3回の投与で、多くの患者でFⅧ活性の最低値(トラフ値)を中等症型患者に相当する1%以上に維持できることを実証している¹⁸⁾。ただし、最近では至適の1回投与量や投与間隔には個体差があることも提唱されており¹⁸⁾、投与量と投与間隔は症例毎に設定するべきかもしれない。

なお、定期補充療法に対する考え方には、ヨーロッパと北米では温度差がある。ヨーロッパでは、週2回以上の定期的な製剤投与を年間45週間以上継続することを定期補充療法と定義してい

るのに対し、北米では週1回以上の定期的な製剤投与であれば定期補充療法であると考えている。また、ヨーロッパでは一次定期補充療法を積極的に導入しようとする姿勢が一般的であるのに対し、北米では二次定期補充療法を支持する意見も多い。現在、カナダでは週1回の定期投与から開始し、出血回数が多い症例ではその程度に応じて週2回、週3回と投与回数を漸増する研究が継続されている。日本でも、日本小児血友病学会の血友病委員会で、定期補充療法の臨床研究が進行中であるが、こちらは週2～3回の定期投与を継続するヨーロッパ方式である。

6. 持続投与法

FⅧ製剤をボラス投与する際には、半減期が短くFⅧ活性はピーク値からトラフ値へと大きく変動するため、1日1～2回で投与してもトラフ値近傍の時間帯では止血効果が不十分になりやすいことや、FⅧ活性のモニターも測定タイミングにより誤差が生じやすいことが問題であった。この欠点を補う方法として、持続投与法が考案された。持続投与法とは、まず始めにボラス投与で目標とするFⅧ活性に到達し、その後、FⅧ製剤

表5 重症型血友病A患者の大手術時におけるボース投与法と持続投与法の比較

	ボース投与法	持続投与法	P値
症例数(例)/手術回数(回)	18/18	22/25	
年齢(歳)	24±14	26±14	NS
体重(kg)	60±17	58±25	NS
治療期間(日)	13±1	13±1	NS
製剤総投与量(単位/kg)	733±126	342±69	< 0.001
重大出血合併数(例)	3	0	NS
術後Hb低下(g/dl)	3.01±2.13	1.56±1.21	< 0.001
輸血必要症例数(例)	7	3	< 0.001

NS: 有意差なし

(文献20より引用)

を持続的に投与しFⅧ活性を一定レベルに保つ投与方法である。

具体的には、

輸注速度(単位/kg/時間) = クリアランス(mL/kg/時間) × 目標FⅧ活性(単位/mL) から持続投与量を算出する。クリアランス値については、予めFⅧ製剤の単回投与を行い、経時的にFⅧ活性を測定することで算出可能である¹⁹⁾が、実際には緊急で開始せざるを得ない場合も多い。その際は、3.5 mL/kg/時間を代用すると良いが、クリアランス値には個体差が大きいので、治療開始後にFⅧ活性を実測し理論値との誤差を修正する。また、持続投与開始後5～6日間はクリアランス値が低下傾向を示すことが知られており、その間、投与必要量は減少する。まとめると、持続投与法では、(1) 血中のFⅧ活性が安定し、そのため、(2) FⅧ活性のモニターが容易となり、しかも、(3) 製剤必要量が30%程度削減できる可能性があるといった利点があり、実際にボース投与法と持続投与法を比較し、後者の有用性を実証した報告がいくつかある。表5は大手術におけるボース投与法と持続投与法の比較であり、持続投与法で製剤必要量の削減、出血量の減少、それに伴う輸血の抑制効果が認められた²⁰⁾。現実

的には、持続投与法を行う際には点滴ルート of 管理等手間もかかるため、3日以上 of 連日投与が必要 な場合に考慮すべきであろう。

一方、問題点としては、(1) 製剤溶解後のFⅧ活性の安定性、(2) 輸注ルートへのFⅧの吸着、(3) 製剤が培地となり感染症が増える、(4) 点滴刺入部位の血栓性静脈炎の発生等に対する懸念が指摘されていた。それらに対して、(1) 製剤は溶解後24時間以上室温で安定であり、生理食塩水で10倍程度に希釈しても実際上問題はないこと²¹⁾、(2) 通常の点滴ルートにはFⅧはほとんど吸着されないこと、(3) FⅧ製剤は細菌の培地とはなりにくく、実際に持続投与法により感染症の発症が増えるといった報告がないこと、および、(4) 血栓性静脈炎は製剤の浸透圧の影響により生じるが、2～5単位/mLのヘパリンを混和することで、凝血的には影響を与えずに血栓性静脈炎の発症を抑えられることが明らかとなった。現在、最も問題となっているのは、持続投与法がインヒビター発生の危険因子となり得るかという点である。持続投与時に皮下組織に漏出したFⅧや溶解後長時間経ち構造変化したFⅧが、インヒビターの発生を助長するという推論もあるが、結論は出ていない。

表6 第Ⅷ因子製剤の種類によるインヒビター発生のリスク

	総投与日数 (日)	全インヒビターの発生		ハイレスポンダー型 インヒビターのみ発生	
		相対リスク (信頼区間)		相対リスク (信頼区間)	
遺伝子組換え	8,493	1.0		1.0	
血漿由来全体	4,425	0.8 (0.5-1.3)	p = 0.34	0.9 (0.5-1.5)	p = 0.72
遺伝子組換え	8,493	1.0		1.0	
血漿由来：vWF 非含有	1,272	0.3 (0.1-1.1)	p = 0.07	0.3 (0.1-1.2)	p = 0.09
血漿由来：vWF 含有	3,153	1.0 (0.6-1.6)	p = 0.91	1.1 (0.7-2.0)	p = 0.61

(文献 23 より引用)

7. インヒビターの発生

血友病治療において、インヒビターはいったん発生すると通常量のFⅧ製剤での止血管理が困難となるため、非常に重要な問題である。これまでインヒビターの発生に関しては、患者側の要因として人種やインヒビターの家族歴、FⅧ遺伝子異常のタイプ、免疫応答機構等の関与が報告されてきたが、治療関連因子の関与についてはまだ不明な点も多い。

ここでは、製剤の種類がインヒビターの発生に与える影響について述べたい。この話題は、遺伝子組換え製剤が実用化されてから常に論争的であったが、2006年にGoudemandらのグループから驚くべき報告²²⁾があった。この報告は一見すると、遺伝子組換えFⅧ製剤でのインヒビター発生率が血漿由来FⅧ製剤よりも高いと錯覚する内容であったが、比較研究の条件が不十分であり、精読すればこのような結論に至らないことは明らかである。最近の報告²³⁾では、血漿由来製剤と遺伝子組換え製剤の相違によって、また、VWF含有の有無によって、インヒビターの発生率に有意差はないという結果(表6)であり、これが現時点でのコンセンサスと考えられる。

PEG (ポリエチレングリコール)

おわりに

遺伝子組換え技術に代表される高純度かつ高濃度の凝固因子製剤の開発や家庭注射療法の普及により、血友病治療は目覚しく進歩した。今後は、根治的治療である遺伝子治療の導入や経口可能なFⅧ製剤の開発によりさらなる進歩が望まれるが、実用化にはまだしばらく時間を要する状況である。目下のところは、半減期の長いFⅧ製剤の実用化が期待される。C型肝炎のインターフェロン治療は、インターフェロンのポリエチレングリコール(PEG)化により製剤の半減期が延長し、連日～週3回投与から週1回投与へと注射の負担が軽減し、有効率も改善した。FⅧ製剤にもこの技術が導入されれば²⁴⁾、週1回の注射での良好な止血管理が可能になるかもしれない。

文献

- 1) Cash JD, Gader AM, da Costa J: Proceedings: The release of plasminogen activator and factor VIII to lysine vasopressin, arginine vasopressin, 1-desamino-8-d-arginine vasopressin, angiotensin and oxytocin in man. Br J Haematol 272: 363-364, 1974
- 2) 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 (掲載予定)
- 3) Escobar MA : Treatment on demand-in vivo dose finding studies. *Haemophilia* 9 : 360-367, 2003
 - 4) Penner JA, Kelly PE : Lower doses of factor VIII for hemophilia. *N Engl J Med* 297 : 401, 1977
 - 5) Ashenhurst JB, Langehannig PL, Seeler RA : Early treatment of bleeding episodes with 10 U/kg of factor VIII. *Blood* 50 : 181-182, 1977
 - 6) Weiss AE : Doses of Factor VIII for hemophilic bleeding. *N Engl J Med* 297 : 1237-1238, 1977
 - 7) Aronstam A, Wassef M, Choudhury DP, et al : Double-blind controlled trial of three dosage regimens in treatment of haemarthroses in haemophilia A. *Lancet* 1 : 169-171, 1980
 - 8) 日笠 聡, 新井盛夫, 嶋 緑倫ほか : 血友病在宅自己注射療法の基本ガイドライン (2003年版). 血栓止血誌 14 : 350-358, 2003
 - 9) 厚生労働科学研究所事業「血友病の治療とその合併症の克服に関する研究」. 分担研究「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
 - 10) Nilsson IM, Blomback M, Ahlberg A : Our experience in Sweden with prophylaxis on haemophilia. *Bibl Haematol* 34 : 111-124, 1970
 - 11) Van Creveld S : Prophylaxis of joint hemorrhages in hemophilia. *Acta Haematol* 41 : 206-214, 1969
 - 12) Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al : Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 357 : 535-544, 2007
 - 13) Royal S, Schramm W, Berntorp E, et al : Quality-of-life differences between prophylactic and on-demand factor replacement therapy in European haemophilia patients. *Haemophilia* 8 : 44-50, 2002
 - 14) Fischer K, van der Bom JG, Molho P, et al : Prophylactic versus on-demand treatment strategies for severe haemophilia : a comparison of costs and long-term outcome. *Haemophilia* 8 : 745-752, 2002
 - 15) Smith PS, Teutsch SM, Shaffer PA, et al : Episodic versus prophylactic infusions for hemophilia A : a cost-effectiveness analysis. *J Pediatr* 129 : 424-431, 1996
 - 16) Gouw SC, van der Bom JG, Marijke van den Berg H : Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A : the CANAL cohort study. *Blood* 109 : 4648-4654, 2007
 - 17) Carlsson M, Berntorp E, Bjorkman S, et al : Pharmacokinetic dosing in prophylactic treatment of hemophilia A. *Eur J Haematol* 51 : 247-252, 1993
 - 18) Astermark J, Petrini P, Tengborn L, et al : Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. *Br J Haematol* 105 : 1109-1113, 1999
 - 19) Morfini M, Lee M, Messori A : The design and analysis of half-life and recovery studies for factor VIII and factor IX. *Thromb Haemost* 66 : 384-386, 1991
 - 20) Batorova A, Martinowitz U : Intermittent injections vs. continuous infusion of factor VIII in haemophilia patient undergoing major surgery. *Br J Haematol* 110 : 715-720, 2000
 - 21) Dingli D, Gastineau DA, Gilchrist GS, et al : Continuous factor VIII infusion therapy in patients with haemophilia A undergoing surgical procedures with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates. *Haemophilia* 8 : 629-634, 2002
 - 22) Goudemand J, Rothachild C, Demiguel V, et al : Influence of the type of factor VIII concentrate on the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood* 107 : 46-51, 2006
 - 23) Gouw SC, van der Bom JG, Auerswald G, et al : Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A : the CANAL cohort study. *Blood* 109 : 4693-4697, 2007
 - 24) Spira J, Plyushch OP, Andreeva TA, et al : Prolonged bleeding-free period following prophylactic infusion of recombinant factor VIII (Kogenate FS) reconstituted with pegylated liposomes. *Blood* 108 : 3668-3673, 2006

ORIGINAL ARTICLE *Clinical haemophilia*

Current situation of regular replacement therapy (prophylaxis) for haemophilia in Japan

M. TAKI* and A. SHIRAHATA† FOR THE FOURTH SEMINAR ON REGULAR REPLACEMENT THERAPY

**Department of Pediatrics, St. Marianna University School of Medicine Yokohama City Seibu Hospital, Yokohama, Kanagawa; and †Department of Pediatrics, University of Occupational and Environmental Health Japan, Kitakyusyu City, Fukuoka, Japan*

Summary. We conducted a questionnaire survey of haemophilia treaters participating in the Fourth Seminar on Regular Replacement Therapy (sponsored by Baxter Bioscience, 4 March 2006) to clarify the current status (up to January 2006) of replacement therapy for haemophilia. The haemophilia treaters including medical doctor, nurse belonged to 48 institutions located in the 23 prefectures of Japan. Topics included age at the initiation of regular replacement therapy (prophylaxis), and expected future situation of patients who are currently receiving prophylaxis. Data were collected from 1267 patients with haemophilia A and 273 patients with haemophilia B who had been treated at the represented institutions. Of these haemophilia A and B patients, 23% and 16% had received a prophylactic treatment regimen respectively. A breakdown of each disease by severity demonstrated that of the patients with severe haemophilia A and B patients, 27% and 18% of patients received a prophylaxis treatment,

compared to 17% and 19% of patients with moderate type, and 1% and 3% of patients with mild type respectively. Of those severe haemophilia A and B patients receiving prophylaxis, the percentage of primary prophylaxis, which means prophylaxis begins under 2 years of age, was still small for 24% and 29% respectively. However, approximately half of the patients received prophylaxis during the age of 2–14 years, which suggests that secondary prophylaxis is widely spread in the age group in Japan. Problems in introduction of prophylaxis include difficulty in peripheral venous access, a lack of understanding of the therapy by the caregiver. In addition, the fear of inhibitor development, as well as the psychological anxiety in paediatric patients, was also mentioned as barriers to initiating and continuing prophylaxis.

Keywords: age, haemophilia, Japanese survey, prophylaxis, severity

Introduction

In patients with severe haemophilia, arthropathy resulting from repeated joint bleeding remains an important, unresolved problem. Recently, regular replacement therapy in which the deficient coagulation factor has been replaced regularly since under 2 years of age or the occurrence of the first

joint bleeding (primary prophylaxis) has been spread for patients with severe haemophilia in northern Europe, Canada and the USA. The goal of this therapy is to prevent joint bleeding, and thus to avoid the onset and/or to slow the progression of arthropathy. Decreased frequency of bleeding into the joints and satisfactory joint evaluation scores, as well as a possible decrease in the development of inhibitors, have been reported in patients receiving this therapy [1–5]. In addition, primary prophylaxis has been recommended by haemophilia societies world-wide, including the World Health Organization, World Federation of Hemophilia, and National Hemophilia Foundation [6,7]. Recent publication of Joint Outcome Study showed the

Correspondence: Masashi Taki, Department of Pediatrics, St. Marianna University School of Medicine Yokohama City Seibu Hospital, 1197-1 Yasashicho, Asahi-ku, Yokohama, Kanagawa 241-0811, Japan.

Tel.: +81 45 366 1111; fax: +81 45 366 1190;
e-mail: m2taki@marianna-u.ac.jp

Accepted after revision 6 July 2008