



Fig. 8 Overall survival of patients with acquired hemophilia

In univariate analysis for overall survival, the following variables were tested; sex, associated disorders, inhibitor type at diagnosis, infectious complication, immunosuppressive therapy, and hemostatic therapy. Of these, three variables had a significant influence on the overall survival; presence or absence of infectious complication (Fig. 8A), response to immunosuppressive therapy (Fig. 8B) and response to hemostatic therapy (Fig. 8C).

者が多いこと、免疫抑制剤使用により易感染性となる可能性があること、深部の血腫が敗血症の病巣になりうることなど、いくつかの危険因子が想定される。死亡例の半数近くは感染症が原因で発症早期に死亡していることから、急性期での感染症のコントロールが重要であると思われた。

今回、後天性インヒビター患者の大多数を占める後天性血友病Aの解析を中心に行ったが、その病態については未だに不明な点が多い。例えば、同じ第VIII因子低下症でありながら、先天性血友病A患者に比べて出血症状に差があるのはなぜか、同じ第VIII因子に対する抗体でありながら、第VIII因子活性と共存する

タイプ2のインヒビターが多いのはなぜか、といった点などである。一方、治療に関しても止血療法と免疫抑制療法の双方での検討が必要となる。すなわち、止血治療では治療開始のタイミング、投与期間、止血モニタリング、製剤の選択や変更のタイミングなどの検討課題が、また、免疫抑制療法では薬剤の選択、投与量、投与期間、さらに、リツキシマブの使用などの検討課題が残っている。今後、本症に関する知見がさらに集積されることにより、その病態解明が進み、ひいてはその治療指針が確立されることが期待される。

謝辞：本調査研究を行うにあたり、ご協力いただいた日本血栓止血学会評議員の先生方、さらにはアンケート調査にご協力いただいた施設の先生方に深謝致します。

文 献

- 1) Cohen AJ, Kessler CM : Acquired inhibitors : Baillieres Clin Haematol 9 : 331-354, 1996.
- 2) Franchini M, Veneri D : Acquired coagulation inhibitor-associated bleeding disorders : An update. Hematology 10 : 443-449, 2005.
- 3) Hay CR : Acquired haemophilia. Baillieres Clin Haematol 11 : 287-303, 1998.
- 4) Kessler CM, Nemes L : Acquired inhibitors to factor VIII, in Rodriguez EC and Lee CA (eds) : Inhibitors in patients with haemophilia. Blackwell Publishing, 2002, 98-112.
- 5) Green D, Lechner K : A Survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to factor VIII. Thromb Haemost 45 : 200-203, 1981.
- 6) Bossi P, Cabane J, Ninet J, Dhote R, Hanslik T, Chosidow O, Jouan-Flahault C, Horellou MH, Leynadier F, Liozon E, Pouchot J, Robin JP, Sanderson F, Schaeffer A, Sicard D, Staikowsky F, Wechsler B, Zittoun R : Acquired hemophilia due to factor VIII inhibitors in 34 patients. Am J Med 105 : 400-408, 1998.
- 7) Delgado J, Jimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F, Villar A : Acquired haemophilia : review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. Br J Haematol 121 : 21-35, 2003.
- 8) Collins P, Macartney N, Davies R, Lees S, Giddings J, Majer R : A population based, unselected, consecutive cohort of patients with acquired haemophilia A. Br J Haematol 124 : 86-90, 2004.
- 9) Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, Dolan G, Hanley J, Makris M, Keeling DM, Liesner R, Brown SA, Hay CR : UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation : Acquired hemophilia A in the United Kingdom : a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. Blood 109(5) : 1870-1877, 2007.
- 10) 嶋 緑倫, 田中一郎, 川合陽子, 辻 肇, 中村 伸, 森田隆司 : 本邦における血液凝固後天性インヒビターの実態. 血栓止血誌 14 : 107-121, 2003.
- 11) Morrison AE, Ludlam CA, Kessler C : Use of porcine factor VIII in the treatment of patients with acquired hemophilia. Blood 81 : 1513-1520, 1993.
- 12) Matsumoto T, Shima M, Fukuda K, Nogami K, Giddings JC, Murakami T, Tanaka I, Yoshioka A : Immunological characterization of factor VIII autoantibodies in patients with acquired hemophilia A in the presence or absence of underlying disease. Thromb Res 104(6) : 381-8, 2001.
- 13) 田中一郎, 嶋 緑倫 : 後天性血友病—本邦における実態と抗第 VIII 因子自己抗体の免疫生化学的特性—。臨床血液 46 : 91-98, 2005.
- 14) Green D, Rademaker AW, Briet E : A prospective, randomized trial of prednisone and cyclophosphamid in the treatment of patients with factor VIII autoantibodies. Thromb Haemost 70 : 753-757, 1993.
- 15) Wiestner A, Cho HJ, Asch AS, Michelis MA, Zeller JA, Peerschke EI, Weksler BB, Schechter GP : Rituximab in the treatment of acquired factor VIII inhibitors. Blood 100(9) : 3426-3428, 2002.
- 16) Stasi R, Brunetti M, Stipa E, Amadori S : Selective B-cell depletion with rituximab for the treatment of patients with acquired hemophilia. Blood 103(12) : 4424-4428, 2004.
- 17) Field JJ, Fenske TS, Blinder MA : Rituximab for the treatment of patients with very high-titre acquired factor VIII inhibitors refractory to conventional chemotherapy. Haemophilia 13(1) : 46-50, 2007.

A 3-year consecutive survey on current status of acquired inhibitors against coagulation factors in Japan — analysis of prognostic factors —

Ichiro TANAKA *¹, Kagehiro AMANO *^{2,3}, Masashi TAKI *^{2,4}, Toshiaki OKA *^{2,5}, Michio SAKAI *⁶, Akira SHIRAHATA *^{2,6}, Noboru TAKATA *^{2,7}, Junki TAKAMATSU *^{2,8}, Hideyuki TAKETANI *^{2,9}, Hideji HANABUSA *^{2,10}, Satoshi HIGASA *^{2,11}, Katsuyuki FUKUTAKE *^{2,3}, Teruhisa FUJII *⁷, Tadashi MATSUSHITA *^{2,12}, Jun-ichi MIMAYA *^{2,13}, Akira YOSHIOKA *^{1,14}, Midori SHIMA *^{1,2,15}

Key words: acquired inhibitor, acquired hemophilia, autoantibody, survival analysis

In order to assess the current status of patients with acquired inhibitors against coagulation factors in Japan, a questionnaire survey has been conducted for three years. Of 56 cases from 42 facilities, 55 were acquired hemophiliacs with anti-factor VIII antibodies aged 12 to 85 years (median 70). Autoimmune disease and malignant tumors accounted for about one third of associated disorders. Subcutaneous and muscle bleeds were the predominant manifestations of the disease, although a certain degree of serious bleeding was observed. Maximum level of the inhibitor antibodies ranged from 1.1 to 758 Bethesda Units/ml (median 29.5), and more than half of the antibodies were detected together with factor VIII activity. While bypassing agents were mainly used for hemostatic treatment, prednisolone alone or in combination with other immunosuppressants was used in most of cases for immunosuppressive therapy. Of 40 evaluable cases, inhibitor antibodies disappeared in 21 cases, whereas 9 cases did not achieve remission, and 10 cases died. Statistical analysis revealed that three factors, such as infectious complication, response to the hemostatic therapy, and response to the immunosuppressive therapy had a significant prognostic value on survival analysis. These data suggest that infection control might be important as well as the hemostatic control for managing the disease.

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

日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会

日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会

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

*1 名古屋大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学

*2 東京医科大学臨床検査医学科

*3 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院小児科

*4 札幌徳洲会病院小児科

*5 産業医科大学小児科

*6 広島大学病院輸血部

*7 名古屋大学医学部附属病院輸血部

*8 東京大学医科学研究所附属病院関節外科

*9 荻窪病院血液科

*10 兵庫医科大学血液内科

*11 奈良県立医科大学小児科

*12 静岡県立こども病院血液腫瘍科

† 日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会担当理事

†† 日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会部会長

Contents

1. はじめに	3
2. ガイドライン作成の方法	4
3. 目標因子レベルを基にした凝固因子製剤の投与量	5
4. 凝固因子製剤持続輸注の方法	8
5. 我が国で血友病に対して使用可能な凝固因子製剤	10
6. DDAVP (酢酸デスマプレシン, デスマプレシン注®) の使用	11
文献	12

1. はじめに

本来、治療ガイドラインは、臨床的有用性を示す科学的根拠をもとに策定されるべきである。しかし、血友病患者の様々な出血に対して、最小限、どの程度まで凝固因子製剤を補充し、因子レベルを上昇させるべきかを明確に示した科学的根拠は、厳密な意味では存在しない。この背景には、関節出血のような頻度の高い出血症状に対してはすでに検証の必要のないほど凝固因子製剤の投与が行われていること、目標因子レベルはある程度の幅を持って設定されていること、製剤バイアルの使用本数の関係で目標量と使用量は厳密に一致しないこと、最も多い関節出血の治療効果判定が患者の自覚症状に負うところが大きいこと、などがあり、この状況は諸外国においても同様である。これに対して、もしさまざまな部位への出血や多様な観血的処置時の補充因子の最少必要量を科学的に確立するのならば、複数の用法・用量を設定した前方視的比較対照試験が必要であるが、上述した背景などからこれらの試験の実施は現実には困難である。一方、5,000人余の血友病患者が1,000以上の施設で治療を受けている我が国の現状を考えると、標準的凝固因子補充療法について、一般医家のみならず、自己注射によって出血時の補充療法を行う患者本人および両親等に、できるだけわかりやすく情報を提供することが望ましい。

そこで本学会では、欧米のガイドラインを参考に、わが国の血友病専門医の意見に基づき、標準的凝固因子補充療法ガイドライン（以下、ガイドライン）を策定することとした。本ガイドラインはコンセンサスの得られたオピニオンを主体としているが、血友病における特殊な事情を考慮すれば、現時点で我が国において「適切な診療を行う道筋を広く示したもの」と位置づけることが可能と考えられる。以下、本ガイドラインでの治療推奨を示すが、本ガイドラインの中で提唱されている内容は、今後の経験の集積や新たな血友病製剤の登場、また有用なエビデンスの出現により、適宜改訂されるべきものであり、決して今後の科学的検証の可能性を排除するものではない。また、本ガイドラインへの準拠が全ての症例において常に最良の臨床経過を保証するものではなく、この点に留意して診療をすすめる必要がある。

本ガイドラインでは、出血時ならびに手術・処置における凝固因子製剤の投与方法を主体に示すが、出血時の安静、冷却、圧迫、拳上などの処置の重要性や、過激な活動やアスピリンの内服など出血を助長させる要因の回避の重要性についても出血予防の観点から十分に指導する必要がある。

補充療法の重大な合併症として、輸注された凝固因子に対する抗体（インヒビター）の発生がある。血友病のインヒビターの多くは、初回投与から比較的早期に発生することから若年の血友病患者においては、定期的にインヒビターの発生をモニターする必要がある^{注1)}。

わが国の幼児血友病患者に対する補充療法は一部の施設を除き出血時の補充療法が主体であ

注1) インヒビターの出現を認めた場合には、このガイドラインによることなく治療法を変更しなければならない。「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」を参照のこと

る¹⁾。在宅自己注射療法の導入で血友病性関節症などの整形外科的合併症の程度は以前より軽症化しているものの、重症の場合は出血時の補充療法だけでは関節症の発症を防止することは困難なことが多い²⁾。一方、北欧ではすでに重症型血友病患者に対する定期補充療法が幼児期から実施されており、関節症発症を阻止する効果があると報告されている³⁾。定期補充療法は今後重症型患者の標準的な治療法として位置づけられると考えられるが、定期補充療法については、わが国で実施されている前方視的研究の成績も含めて検討を加え、別の機会にガイドラインを提唱する。

なお、本ガイドラインは血友病専門施設のみならず、専門施設以外において血友病患者が治療を受ける際にも利用できることを念頭に作成されているが、本ガイドラインを用いて出血や処置の治療にあたる際には、積極的に専門医に相談することが望ましい。

2. ガイドライン作成の方法

国内内科領域4カ所、小児科領域4カ所の計8カ所の血友病専門施設において、インヒビターのない患者に対し日常行われている補充療法について、出血症状発現時および観血的処置・手術時の、目標因子レベル（ピークまたはトラフレベル）と投与間隔、投与期間、併用薬などを調査し、成人、小児各領域においてそれぞれ標準的と考えられる治療法を集約した。

一方、旧厚生省研究班 昭和56年度研究報告集⁴⁾、米国の小児血液学領域における考え方⁵⁾、その他国内外の指針⁶⁾⁻¹¹⁾を参考として、血友病患者の出血時および患者が受ける各種の手術・処置時に必要とされる標準的な目標因子レベルを検索した。

以上をふまえ成人、小児両領域において、目標因子レベルを達成するために必要な投与量、投与間隔、減量・中止の判断基準について、両領域においてスタンダードと考えられる投与方法（案）を作成した。

次に本部会員を中心としたエキスパートによる十分な検討を行い、成人と小児で一致する部分は統一して示した。一方、成人あるいは小児にのみ適応される項目についてさらに討論を重ね、インヒビターのない血友病患者に対する補充療法ガイドラインを作成した。作成に当たっては個々の患者における特性、出血の程度、出血から治療までの経過時間などにより補充療法が変化することを特に考慮し、投与量や期間に一定の幅をもうけた。

最後に、ガイドライン案の各項目について設定されている目標因子レベルと具体的な方法に関して各論毎に意見をさらに集約し、科学的に検証すべき課題を抽出し、今後の検討課題とした。

3. 目標因子レベルを基にした凝固因子製剤の投与量

本ガイドラインにおいては止血に必要な目標因子レベルを示すこととし、必要投与量は下記のもっともよく用いられる式を元にその都度計算することを推奨することとした。

本ガイドラインにおいて「ボラス」投与とは通常の方法で静注投与することを指し、次項で解説する「持続輸注」と区別される。

第VIII因子:必要投与量(単位)=体重(kg)×目標ピークレベル(%)×0.5

第IX因子:必要投与量(単位)=体重(kg)×目標ピークレベル(%)×
[0.75-1] (または第VIII因子の必要投与量の1.5-2倍量)

各項目で示されるボラス投与での反復投与の場合、血友病Bに対して第IX因子を投与する場合の投与間隔については、第VIII因子の約2倍とする。

以上をもとに、表1-3に血友病患者における急性出血の補充療法、手術・処置における補充療法について、現時点において推奨される具体的な投与法を記載した。血友病は、頻回に補充療法を必要とする重症型以外に中等症、軽症に分類される。中等症、軽症患者における急性出血の頻度は重症型に比べれば低頻度であるが、特に手術・処置における止血に必要な目標因子レベルはほぼ同一であり多くの場合補充療法が必要である。軽症、中等症患者の場合はそれぞれの患者の治療前の因子レベルを考慮に入れて、目標因子レベルを設定することが望ましい。

血友病患者に対して第VIII因子または第IX因子をボラス投与した場合、各因子の血漿中の活性は、投与直後(実際は10-15分後)をピークとして徐々に低下する(ピーク値:製剤投与後、血漿中濃度が最も高くなった時点の因子活性)。一般的に半減期は第VIII因子では約8-10時間程度、第IX因子では24時間程度であると考えられている。従って製剤を反復でボラス投与を行った場合において、投与直前の血漿中因子活性値(以後トラフ値という)が最も低値を示す。

なお上記の式によって計算される投与量はあくまでも目安であり、個々の症例で血中因子レベルをモニターしながら調整することが望ましい。一般的に乳幼児では成人と比べ体重あたりの循環血漿量が多く、一方新生児および高体重患者では体重当たりの循環血漿量は少ないので注意する。

実際の製剤の使用に関しては、溶解したバイアルの含有量が計算量を超えることがしばしばある。我が国で用いられる主な凝固因子製剤には、250単位、500単位、1000単位の3規格があるので、新生児や未熟児など体重のきわめて少ない患者を除いては、これらをうまく組み合わせ、計算量を超えた分をできるだけ廃棄せず全量を無駄なく投与できるように工夫すると良い。

表 1 急性出血の補充療法

出血部位	補充療法	
1) 関節内出血	出血の前兆または初期の場合、目標とするピーク因子レベルを20-40%の範囲で選択し、1回投与する。重症出血 ^{注2)} の場合は40-80%の範囲で選択して1回投与する。以後は症状に応じて目標ピーク因子レベルを20-80%の範囲で選択し、12から24時間の間隔で出血症状消失まで追加投与を行う。	急性期は局所の安静保持を心がける。外傷性の関節内出血もこの投与法に準じて行う。なお急性期に関節穿刺を行う場合には「各種処置・小手術」の項に従って補充療法を行う。
2) 筋肉内出血	関節内出血に準じて投与を行う。	急性期は局所の安静保持を心がける。腸腰筋出血 ^{注3)} は原則として入院加療とし、安静を図りつつ、12時間毎のボラス投与、または関節手術に準じて持続投与を行う。
3) 口腔内出血	局所処置にて止血しなければ目標ピーク因子レベルを20-40%とし1回投与する。重症度に応じて12-24時間毎に1-2日間投与する。舌や舌小体、口唇小体の出血、口唇裂傷による出血の場合は目標ピーク因子レベルを40-60%とし、12-24時間毎に3-7日間投与する。	トラネキサム酸1回15-25 mg/kgを1日2-3回の経口投与または1回10 mg/kgを1日2-3回の静注を行う。 なお舌や舌小体、口唇小体の出血、口唇裂傷では流動食など柔らかい食事を心がけ、入院加療を考慮する。
4) 消化管出血	目標ピーク因子レベルを80-100%とし、症状に応じて12-24時間毎に、止血後も3-7日以上投与する。もしくは関節手術に準じて持続投与を行う。出血症状に応じて漸減・中止する。また原因の検索を行う。	消化管壁内血腫に対してもこの投与法に準じて行う。 入院にて行う。
5) 閉塞のおそれのある気道出血	消化管出血に準じて行う。	入院にて行う。
6) 皮下出血	原則不要であるが、大きな血腫や頸部、顔面の血腫に対しては目標ピーク因子レベルを20-40%とし、症状に応じて12-24時間毎に1-3日間投与する。	気道圧迫のおそれがある場合は気道出血の補充療法に準じ、入院加療を考慮する。
7) 鼻出血	通常は無投与にて経過を観察する。局所処置とトラネキサム酸(1回15-25 mg/kgを1日2-3回の経口投与または1回10 mg/kgを1日2-3回)の投与を行っても止血しない場合は目標ピーク因子レベルを20-40%とし、症状に応じて12-24時間毎に、1-3日間投与する。	重症の場合や、貧血が進行する場合は入院加療にて行う。
8) 肉眼的血尿	軽度の場合は安静臥床と多めの水分摂取(あるいは補液)を行い、また原因の検索を行う。改善しない場合は目標ピーク因子レベルを20-40%に、疼痛を伴う場合や血尿が遷延する場合は、40-60%を目標に、症状に応じて12-24時間毎に、1-3日間投与する。	トラネキサム酸の投与は禁忌である ^{注4)} 。
9) 骨折	症状に応じて目標トラフ因子レベルを80-100%として持続輸注を行うか、ピーク因子レベル100%を目標としてボラス投与を12時間毎に行う。1週間程度継続し、止血後は慎重に漸減・中止する。	上下肢の骨折では血腫によるコンパートメント症候群の発症に留意する。
10) 外傷	骨折の補充療法に準じる。治療経過に応じて追加投与を継続する。ただし、ごく軽微な切創では口腔内出血、皮下出血、鼻出血の投与に準じて行っても良い。	軽微な外傷以外は入院治療とする。
11) 頭蓋内出血	目標トラフ因子レベルを100%とした持続輸注が推奨されるが、困難な場合はピーク因子レベル最低100%を目標として ^{注5)} ボラス投与を12時間毎に行う。最低5-7日以上継続し、漸減・中止する。	入院治療とする。
12) 乳幼児の頭部打撲	程度に応じ、速やかに目標因子レベルを50-100%となるよう1回輸注する。必要に応じその後CTスキャンなどの検査を行なう。検査で頭蓋内出血が否定された場合でも一両日中は経過観察を十分行なう。	乳幼児の頭蓋内出血の初期は典型的な症状を呈することが少ないので注意を要する。

表2 手術・処置^{注6)}における補充療法

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

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

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

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

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

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

表3 各種処置・小手術における目標因子レベル

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

4. 凝固因子製剤持続輸注の方法

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

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

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

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

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

著者 発行年	エビデンスレベルと研究のクオリティ	患者背景	投与方法 (症例数)	エンドポイント	結果	有意差 (P値)	文献番号 (本誌参照)
Batorova 2000	Level III, non-randomized prospective, open, controlled.	Severe haemophilia A, major surgery.	CI, dose adjusted daily to desired level (25) BI, adjusted to keep troughs same as minimum on CI (18)	Factor requirement	-31-36%	P<0.01 P<0.01 P<0.01 P<0.05	12
				Trough FVIII levels	+42%		
				Blood transfusions	-12-39%		
				Hb Reduction	-48%		
Schulman 1999	Level III, Prospective with historical controls.	Haemophilia B with total hip or knee replacement surgery.	CI, dose adjusted daily to desired level (4) BI, adjusted to keep troughs at desired level (12)	Factor requirement (IU kg ⁻¹ for 9 or 7-10 days)	-35%		13
Bidlina et al 2006	Level III, non-randomized prospective, open, controlled.	Haemophilia A, major surgery. Controls matched for severity of haemophilia and type of surgery.	CI to keep 60-100% BI, to keep 60-100% (through)	Factor requirement	-31%	P=0.006	14
				hemostasis	same		
Hathaway 1984	Level IV, Prospective, controlled.	Severe haemophilia A, surgery (nine of 13 were synovectomies)	CI, dose adjusted daily to keep 50% (7) BI, adjusted to keep 30-40% troughs (6)	Factor requirement (IU kg ⁻¹ 24 h)	-5%		15
				Trough FVIII levels	+43%		
				Bleeding complications	0 vs 0		
Martinowitz 1992	Level IV, Prospective with historical controls.	Haemophilia A, major surgery. Controls matched for severity of haemophilia and type of surgery.	CI, dose adjusted daily to desired level (7) BI, adjusted to keep troughs same as minimum on CI (10)	Factor requirement (IU kg ⁻¹ week ⁻¹ 1 or total dose)	-27%	(95%CI: -44-11%)	16
				Trough FVIII levels	-17%		
Campbell 1998	Level IV, Retrospective with historical controls.	Severe, moderate or mild haemophilia A, major orthopaedic surgery.	CI, dose adjusted daily to desired level (10) BI (6)	Total factor requirement, (IU)	-46%		17
				FVIII level day1 (IU ml ⁻¹)	+52%		
Tagariello 1999	Level IV, Prospective with historical controls.	Haemophilia A (+ 1 B) and surgery. Controls matched for severity of haemophilia and type of surgery.	CI without dose adjustments (15) BI (number not specified)	Bleeding complications	1 vs 7		18
				(a) Planned requirement + (b) need for additional bolus doses	(a) Same (b) 0-31%		

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

文献 19 を元に一部改変

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

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

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

5. 我が国で血友病に対して使用可能な凝固因子製剤

2008年7月現在我が国で使用可能な凝固因子製剤を表5にまとめた²²⁾。

表5 日本国内で使用可能な凝固因子製剤：2008年7月現在

① 血液凝固第VIII因子製剤

製剤名	血漿由来第VIII因子製剤		遺伝子組換え第VIII因子製剤	
	クロスエイトM®	コンファクト®F	コージネイト®FS バイオセット	アドベイト®
製造/販売	日本赤十字社	化学及血清療法研究所/ アステラス製薬株式会社	バイエル薬品株式会社	バクスター株式会社
原材料 または由来細胞	国内献血血漿	国内献血血漿	ベビーハムスター 腎臓(BHK)細胞	チャイニーズハムスター 卵巣(CHO)細胞
規格(溶解液量)	250単位(10ml) 500単位(10ml) 1,000単位(10ml)	250単位(10ml) 500単位(20ml) 1,000単位(40ml)	250単位(2.5ml) 500単位(2.5ml) 1,000単位(2.5ml)	250単位(5ml) 500単位(5ml) 1,000単位(5ml)
フォンウィレ ブランド因子 (VWF)の含有	-	あり*	-	-

*国内標準物質の変更により1バイアルあたりに含まれる蛋白質量が2008年より増量されたことに伴い、約60単位(VWF:RCO)/mLのVWFを含んでいる。

② 血液凝固第 IX 因子製剤

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

6. DDAVP (酢酸デスマプレシン, デスマプレシン注[®]) の使用

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

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

文献

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

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

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

インヒビター保有 先天性血友病患者に対する 止血治療ガイドライン

日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会

日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会

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

*1 奈良県立医科大学小児科

*2 東京医科大学臨床検査医学科

*3 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院小児科

*4 札幌徳洲会病院小児科

*5 産業医科大学小児科

*6 広島大学病院輸血部

*7 名古屋大学医学部附属病院輸血部

*8 東京大学医科学研究所附属病院関節外科

*9 荻窪病院血液科

*10 兵庫医科大学血液内科

*11 名古屋大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学

*12 静岡県立こども病院血液腫瘍科

† 日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会担当理事

†† 日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会部会長

Contents

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

1. はじめに

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

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

表1 インヒビター保有血友病患者に対する治療

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

2. ガイドライン作成の方法

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

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

表2 エビデンスレベルおよびそれに基づいた勧告のグレード

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

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

3. 用語の定義

国際血栓止血学会 (The International Society on Thrombosis and Haemostasis ; ISTH) 学術標準化委員会 (The Scientific and Standardization Committee ; SSC) の Factor VIII and Factor IX 小委員会の勧告⁶¹⁾ に従い、インヒビターの反応性は第 VIII (IX) 因子製剤輸注に対する既往免疫反応 (anamnestic response) によって、5Bethesda 単位 (BU) /ml を境として分類する。すなわち、第 VIII (IX) 因子製剤の反復輸注にもかかわらず、インヒビター値が一貫して 5BU/ml 未満であるものをローレスポンドー (low responder) とし、一度でも 5BU/ml 以上となったものをハイレスポンドー (high responder) とする⁶¹⁾ (エビデンス : Grade C, Level IV)。なお、勧告では明確な記載はないが、本ガイドラインでは 5BU/ml をハイレスポンドーに含めることとする。また、インヒビター力価についてもインヒビターの反応性の分類に準じて、5BU/ml 未満を低力価インヒビター、5BU/ml 以上を高力価インヒビターとする。

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