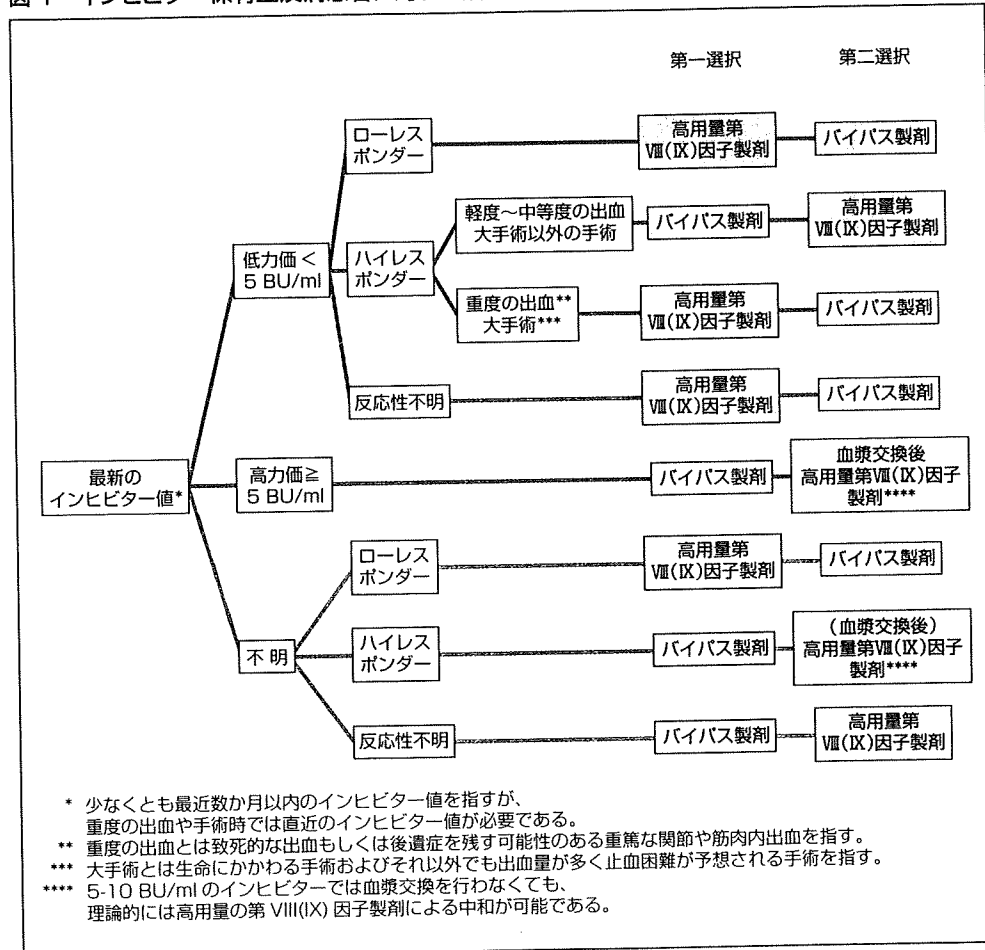


## 4. 製剤の選択 (図1)

図1 インヒビター保有血友病患者に対する治療製剤選択のアルゴリズム



急性出血または手術時の製剤選択にあたっては、①出血の重症度もしくは手術の内容、②最新のインヒビター値、③インヒビターの反応性の3点が基本となるが、最終的には安全性や経済性を含めて総合的に判断されるべきものである。当然、適切な製剤選択を行うためには、普段から定期的なインヒビター検査を行い、最新のインヒビター値を知っておくことが重要である。軽度～中等度の出血であれば過去数か月以内のインヒビター値をもとにした製剤選択が可能であるが、重度の出血や手術時は直ちにインヒビターの測定を行い、直近のインヒビター値をもとに製剤を選択すべきである。表3にわが国でインヒビター治療に使用しうる製剤を示す<sup>62)</sup>。なお、末尾に補足資料として治療製剤の有効性に関するエビデンスをまとめた表を示す(表6-10)。

表3 わが国におけるインヒビター治療製剤

治療法	製剤	商品名	製造会社	用量
バイパス止血療法	血漿由来活性化型プロトロンビン複合体製剤 (aPCC)	ファイバ®	バクスター株式会社	500単位 (10 ml) 1,000単位 (20 ml)
	遺伝子組換え活性化型凝固第VII因子 (FVIIa) 製剤	ノボセプン®	ノボノルディスクファーマ株式会社	1.2 mg (2.2 ml) 4.8 mg (8.5 ml)
インヒビター中和療法	血漿由来第VIII因子製剤	クロスエイトM®	日本赤十字社	250単位 (10 ml) 500単位 (10 ml) 1,000単位 (10 ml)
	遺伝子組換え型第VIII因子製剤	コージネイト®FS バイオセット	バイエル薬品株式会社	250単位 (2.5 ml) 500単位 (2.5 ml) 1,000単位 (2.5 ml)
		アドベイト®	バクスター株式会社	250単位 (5 ml) 500単位 (5 ml) 1,000単位 (5 ml)
	血漿由来第VIII因子/VWF複合体製剤	コンファクト®F	化学及血清療法研究所/ アステラス製薬株式会社	250単位 (10 ml) 500単位 (20 ml) 1,000単位 (40 ml)
	血漿由来第IX因子製剤	クリスマシン®-M	ベネシス/ 田辺三菱製薬株式会社	400単位 (4 ml) 1,000単位 (10 ml)
ノバクト®M		化学及血清療法研究所/ アステラス製薬株式会社	250単位 (5 ml) 500単位 (10 ml) 1,000単位 (20 ml)	

VWF : von Willebrand 因子

(1) 最新のインヒビター値が5BU/ml未満 (低力価インヒビター)

i) ローレスポンダー

出血の重症度および手術の内容にかかわらず高用量の第VIII (IX) 因子製剤による中和療法を第一選択とする (第VIII因子製剤の有効性はGrade B, Level III, 第IX因子製剤の有効性はGrade C, Level IV)。十分な効果の見られない時は、バイパス製剤を使用する (aPCCの有効性は血友病Aインヒビターの軽度~中等度出血時はGrade A, Level Ibで、他はGrade B, Level III, rFVIIa製剤の有効性は重度出血時はGrade B, Level IIIで、他はGrade A, Level Ib)。

ii) ハイレスポンダー

軽度~中等度の出血または大手術以外の手術時にはバイパス製剤を第一選択とする (aPCCの有効性は血友病Aインヒビターの軽度~中等度出血のみGrade A, Level Ibで、他はGrade B, Level III, rFVIIa製剤の有効性はGrade A, Level Ib)。将来のITI療法や重度の出血、大手術時に備えて、インヒビターの上昇が予想される第VIII (IX) 因子製剤は第一選択としない。ただし、バイパス製剤の効果が不十分な時は、高用量の第VIII (IX) 因子製剤による中和療法を行う (第VIII因子製剤の有効性はGrade B, Level III, 第IX因子製剤の有効性はGrade C, Level IV)。

一方、重度の出血または大手術時は高用量の第VIII (IX) 因子製剤による中和療法を第一選択とする (第VIII因子製剤の有効性はGrade B, Level III, 第IX因子製剤の有効性はGrade C, Level IV)。しかし、第VIII (IX) 因子製剤投与4-7日後にイ

ンヒビターの上昇（既往免疫反応）が予想されるため、第VIII（IX）因子活性や活性化部分トロンボプラスチン時間（activated partial thromboplastin time；aPTT）によるモニタリングを適宜行い、タイミングを逸することなくバイパス製剤へ変更する必要がある（aPCCの有効性はGrade B, Level III, rFVIIa製剤の有効性は重度の出血ではGrade B, Level IIIで手術時はGrade A, Level Ib）。

### iii) インヒビターの反応性が不明な場合

新規に5BU/ml未満の低力価インヒビターが検出された場合など、第VIII（IX）因子製剤に対するインヒビターの反応性が不明な場合が想定される。この場合、一過性インヒビターの可能性も考慮し、原則として高用量第VIII（IX）因子製剤による治療を第一選択とする。その後、インヒビターが5BU/ml未満にとどまり、中和療法による止血効果が観察された場合は第VIII（IX）因子製剤による治療を継続し、5BU/ml以上となる場合はハイレスポンダーの治療に移行する。

## (2) 最新のインヒビター値が5BU/ml以上（高力価インヒビター）

出血の重症度および手術の内容にかかわらずバイパス製剤を使用する（aPCCの有効性は血友病Aインヒビターの軽度～中等度出血時はGrade A, Level Ibで、他はGrade B, Level III, rFVIIa製剤の有効性は重度出血時はGrade B, Level IIIで、他はGrade A, Level Ib）。重度の出血や大手術時でバイパス製剤の効果の乏しいときは血漿交換によりインヒビター力価を低下させてから高用量の第VIII（IX）因子製剤による中和療法を行う（第VIII因子製剤の有効性はGrade B, Level III, 第IX因子製剤の有効性はGrade C, Level IV）。ただし、5-10 BU/mlのインヒビターでは血漿交換でインヒビターを低下させなくても、理論的には高用量の第VIII（IX）因子製剤による中和が可能であり、選択肢の一つとして考慮する。なお、欧米で使用されているプロテインA結合セファロース（Immunosorba, Excorim）やプロテインA結合シリカマトリックス（ProSORba, Imre）による免疫吸着カラムはわが国では認可されていない。

このように、ハイレスポンダーの重度の出血や手術時の止血管理はインヒビター値に関わらず、困難が予想されるため、血友病の診療体制の整った施設で行うべきである（Grade C, Level IV）。

## (3) 最新のインヒビター値が不明な場合

### i) ローレスポンダー

過去のインヒビター値をもとに、第一選択として高用量の第VIII（IX）因子製剤による中和療法を行う（第VIII因子製剤の有効性はGrade B, Level III, 第IX因子製剤の有効性はGrade C, Level IV）が、ローレスポンダーからハイレスポンダーへの移行例もみられることに留意し、十分な効果の見られない時はインヒビター測定を行うとともにバイパス製剤を使用する。

### ii) ハイレスポンダー

第一選択としてバイパス製剤を使用する（aPCCの有効性は血友病Aインヒビター

の軽度～中等度出血時はGrade A, Level Ibで、他はGrade B, Level III, rFVIIa製剤の有効性は重度出血時はGrade B, Level IIIで、他はGrade A, Level Ib)。重度の出血や大手術の場合、直ちにインヒビター測定を行い、インヒビター値が低力価であると判明すれば、高用量の第VIII (IX) 因子製剤による中和療法を考慮する。

iii) インヒビターの反応性が不明な場合

通常量の補充療法に対する止血効果が乏しく、新規にインヒビターが発生したことが強く疑われるが、インヒビター値が不明である場合が想定される。このような場合、まず、インヒビター値測定用の採血を行った上で、バイパス製剤による治療を開始し、インヒビター値が判明した時点で高力価であればそのままバイパス療法を継続し、低力価であれば中和療法に変更する。中和療法に変更後、インヒビター値が5BU/ml未満のままで止血効果が観察されれば中和療法を継続し、5BU/ml以上に上昇すれば、再びバイパス療法に変更する。

(4) 特殊な例での製剤選択

i) ITI療法開始前後のハイレスポンダー

ハイレスポンダーでITI療法を受けるために待機中の場合はインヒビターの上昇を避けるために、バイパス製剤の使用が勧められる。とくにaPCCによるインヒビター上昇<sup>63)</sup>の既往のある患者はrFVIIa製剤の使用が推奨される (Grade C, Level IV)。なお、ITI療法中の出血時もこれに準ずるが、インヒビターが5BU/ml未満まで低下し、高用量第VIII (IX) 因子製剤により止血レベルに達する第VIII (IX) 因子活性が得られることが確認されている場合は追加の第VIII (IX) 因子製剤の輸注を行うことも可能である。

ii) アレルギー反応の既往のあるインヒビター保有血友病B

アナフィラキシーなど第IX因子に対するアレルギー反応の既往を持つ血友病Bインヒビターの場合は、rFVIIa製剤の使用が勧められる (Grade B, Level III)。重度の出血もしくは大手術時は第IX因子製剤の使用も考慮されるが、その場合は抗ヒスタミン薬やステロイド薬の前投与が必要となる<sup>64)</sup>。

iii) インヒビター保有中等症および軽症血友病A

中等症および軽症血友病A患者でインヒビターが発生した場合、自己の変異第VIII因子とインヒビターが反応せず、第VIII因子活性とインヒビターが共存することがある<sup>65)</sup>。このケースでは酢酸デスマプレシン注 (DDAVP) を使用 (0.2-0.4  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) すると、内因性第VIII因子が放出され、止血可能なレベルにまで第VIII因子活性が上昇することがあるので、事前にDDAVPの投与試験を行うとよい。しかし、効果の予測がつきにくく、反復使用が困難なことから、軽度の出血時に限られる (Grade C, Level IV)。DDAVPの効果の乏しい場合や重度の出血、手術時は前述のアルゴリズムに準じた治療を行う。

## (5) バイパス製剤の選択

aPCCとrFVIIa製剤の止血効果の優劣に関する十分なエビデンスがないため、両者の特性を十分に考慮した上でいずれかを選択する必要がある<sup>17)18)66)</sup>。すなわち、①過去の出血に対する製剤の有効性、②出血後の時間経過、③半減期の差、④血漿由来製剤カリコンピナント製剤か、⑤aPCCによるインヒビター上昇の可能性、⑥患者や両親の希望などである。また、aPCCとrFVIIa製剤の止血機序は異なると考えられており、いずれかの製剤の止血効果の乏しい時は他剤に変更すると止血効果が得られることがある<sup>17)67)</sup>。一般に、rFVIIa製剤の投与後、aPCCの輸注までは少なくとも3-6時間を、aPCCの投与後、rFVIIa製剤の輸注までは少なくとも6-12時間の間隔をそれぞれあける必要がある(Grade C, Level IV)<sup>18)</sup>。最近、aPCCもしくはrFVIIa製剤の単独治療で効果のない出血に対して両製剤を併用した治療を行い、有効かつ安全であったとの報告<sup>68)69)</sup>があるが、バイパス製剤の連用時は血栓マーカー検査によるモニタリングが必須である。

## 5. 治療法の実際

### (1) aPCC (表4)

通常、ファイバ®(バクスター)50-100単位/kgを8-12時間毎に緩徐に静注もしくは点滴静注するが、1日最大投与量は200単位/kgを越えて使用しない<sup>70)</sup>(Grade B, Level III)。軽度～中等度の出血では1-2回/日の投与を1-3日間行えば、十分な止血が得られることが多い。一方、重篤な出血や大手術時には2-3回/日の投与を1-2週間行う。なお、これまでわが国の保険診療上では、aPCCの使用は連続3日以内に限られていたが、平成20年4月1日付でその制限が撤廃された。また、添付文書上、aPCCとトラネキサム酸とは併用注意であり、少なくとも同時使用は行わない<sup>17)-19)</sup>。具体的には、aPCCの静注後、トラネキサム酸の使用まで少なくとも6-12時間をあける必要がある。一方、トラネキサム酸の静注後は少なくとも2-3時間を、内服後は6-8時間をあけてaPCCを使用する必要がある(Grade C, Level IV)。また、aPCC中には第IX因子とともに微量の第VIII因子フラグメントが混在しており、血友病Bインヒビターのみならず、血友病Aインヒビターの一部では輸注後にインヒビターが上昇(既往免疫反応)することがある<sup>63)</sup>。なお、aPCCの定期投与で出血予防を行った海外の報告<sup>71)-73)</sup>があるが、その有効性ならびに安全性については一定の見解が得られていない。

### (2) rFVIIa製剤 (表4)

ノボセプン®(ノボノルディスクファーマ)90-120 $\mu$ g/kgを2-3時間毎に十分な止血が得られるまで投与する。小児では半減期が短いため、2時間毎の投与間隔が推奨される<sup>74)</sup>(Grade A, Level Ib)。また、出血後可及的早期の投与がより有効である<sup>42)46)</sup>(Grade B,

Level III). 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。重篤な出血や大手術時は2時間毎の投与を1-2日間行い、以後は、例えば3, 4, 6, 8, 12時間毎というように徐々に投与間隔をのばしながら漸減する<sup>23)</sup> (Grade C, Level IV). 多くは1-2週間の投与で十分な止血が得られるが、中には2-3週間の投与が必要な場合もある。添付文書上、トラネキサム酸とrFVIIa製剤は併用注意と記載されているが、急性出血や手術、抜歯時にはトラネキサム酸の併用（1回15-25mg/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）が有効とされている<sup>17)-19)</sup> (Grade C, Level IV). ただし、腎尿路出血では尿路閉塞のおそれがあり、併用しない<sup>75)-77)</sup> (Grade C, Level IV). rFVIIa製剤の投与方法は一般にボラス投与が勧められるが、重篤な出血や手術時に持続輸注が有効かつ経済的であったという報告がある<sup>78)-80)</sup>。なお、高用量単回投与（270μg/kgを1回）が通常量の投与（90μg/kgを3時間毎3回）と同等に有効かつ安全であることが、海外のみならずわが国の医師主導の多施設共同研究において示された (Grade A, Level Ib)<sup>81)-85)</sup>。高用量単回投与は患者・家族の負担を軽減し、QOLの改善につながるものであり、わが国での正式承認が待たれる。また、rFVIIa製剤を3か月間連日投与し、出血頻度が有意に減少したとの報告 (Grade A, Level Ib)<sup>86)</sup>があり、インヒビター保有患者の出血予防として今後の知見の集積が期待される。

表4 バイパス製剤の使用法

製剤	推奨される用法・用量	コメント
aPCC	50-100 単位/kg 8-12 時間毎 1-3 回	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 日最大投与量は 200 単位 /kg を超えない。</li> <li>2 血友病 B インヒビターのみならず、血友病 A インヒビターの一部では輸注後にインヒビターが上昇することがある。</li> <li>3 重篤な出血や手術時は 8-12 時間毎の投与を 1-2 週間行う。</li> <li>4 トラネキサム酸との同時使用は避けるべきである。</li> </ol>
rFVIIa 製剤	90-120 μg/kg 2-3 時間毎 1-3 回	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 小児では半減期が短いため、2 時間毎の投与間隔が推奨される。</li> <li>2 出血後可及的早期の投与がより有効である。</li> <li>3 重篤な出血や手術時は 2 時間毎の投与を 1-2 日間行い、以後は徐々に投与間隔を延ばしながら 1-2 週間投与する。</li> <li>4 急性出血時や手術、抜歯時にはトラネキサム酸との併用*が有効であるが、腎尿路出血では併用しない。</li> </ol>

\*トラネキサム酸 1 回 15-25mg/kg を 1 日 2-3 回の経口投与もしくは 1 回 10mg/kg を 1 日 2-3 回の静注  
aPCC : 活性型プロトロンビ複合体製剤, rFVIIa : 遺伝子組換え活性型凝固第 VII 因子

### (3) 高用量第 VIII (IX) 因子製剤によるインヒビター中和療法 (表5)

理論上の中和量 (単位) は  $40 \times \text{体重 (kg)} \times \{(100 - \text{ヘマトクリット値 (\%)}) / 100\} \times \text{インヒビター値 (BU/ml)}$  で算定される。ヘマトクリット値を 50% と仮定すると、おおよそ  $20 \times \text{体重 (kg)} \times \text{インヒビター値 (BU/ml)}$  となる<sup>15)</sup>。実際の止血のためには中和量に追加の第 VIII 因子 (目標とする活性  $\times$  体重  $\times$  1/2) もしくは第 IX 因子 (目標とする活性  $\times$  体重) を加えた量の製剤を輸注する。その後、出血の程度に応じて引き続きボラス投与もしくは持続輸注を行う。得られた輸注量はあくまでも理論値であり、重篤な出血や大手術時には必ず輸注後の第 VIII (IX) 因子活性を測定し、補正する必要がある。ま

た、輸注した第VIII (IX) 因子のクリアランスは通常より速い可能性があり、術中・術後の止血モニタリングは適宜行わなければならない。当然、ハイレスポンダーでは第VIII (IX) 因子製剤投与4-7日後のインヒビター上昇にも留意する必要がある。また、von Willebrand 因子 (von Willebrand factor ; VWF) との結合を阻害する第VIII 因子インヒビターでは第VIII 因子単独の製剤よりも第VIII 因子/VWF複合体製剤の方がより有効であったという報告がある<sup>87)88)</sup>。

ローレスポンダーの患者で最新のインヒビター値が不明で直ちに正確な中和量が算定できない場合が想定される。この場合、インヒビター値がせいぜい5 BU/mlとすると、中和量は最大で100単位/kgとなり、理論的には100-150単位/kgの輸注で止血可能なレベルに達する計算となる。しかし、この場合も出血症状によっては輸注後に第VIII (IX) 因子活性の上昇を確認する必要がある。

表5 高用量第VIII (IX) 因子製剤によるインヒビター中和療法

理論上の中和量*	$40 \times BW \times \frac{100 - Ht}{100} \times BU$ (BW : 体重 (kg), BU : インヒビター値 (BU/ml), Ht : ヘマトクリット (%))
1	止血には上記中和量に追加の第VIII 因子 (目標とする活性×体重×1/2) もしくは第IX 因子 (目標とする活性×体重) を加えた量の製剤を輸注する。その後、出血の程度に応じて引き続きボラス投与もしくは持続輸注を行う。
2	上記で得られた輸注量はあくまでも理論値であり、重篤な出血や手術時には必ず輸注後の第VIII (IX) 因子活性を測定し、補正する必要がある。
3	ハイレスポンダーでは第VIII (IX) 因子製剤投与4-7日後にインヒビターが上昇する可能性が高い。そのため、重度の出血や手術時には、第VIII (IX) 因子活性などのモニタリングを適宜行い、タイミングを逸せずバイパス製剤へ変更する必要がある。
4	アナフィラキシーなどのアレルギー反応の既往をもつ血友病B インヒビターでは、抗ヒスタミン薬やステロイド薬の前投与が必要である。

\*中和量の算定法：循環血漿量 =  $BW \times 1000 \times 0.08 \times \frac{100 - Ht}{100}$  とすると  
中和量 = 循環血漿量 × BU × 1/2 =  $40 \times BW \times \frac{100 - Ht}{100} \times BU$  となる。  
Ht = 50%と仮定すると 中和量 =  $20 \times BW \times BU$  と簡略化される。

## 6. 止血モニタリング検査

### (1) インヒビター中和療法

中和療法ではモニタリングが比較的容易であり、第VIII (IX) 因子活性もしくはaPTTが指標となる。

### (2) バイパス止血療法

現在、バイパス止血療法のモニタリング検査として最適なものはないが、トロンボエラストグラフィー (thromboelastography ; TEG)<sup>89)</sup> やプロトロンビン時間 (prothrombin

time : PT), aPTT, 第VII因子活性 (rFVIIa製剤の場合)が参考になる。ほかに、トロンビン生成試験や凝固波形解析も有用との報告がある<sup>90)91)</sup>。

## 7. 安全性

### (1) インヒビター中和療法

適切に第VIII (IX) 因子活性がモニタリングされている場合はきわめて安全性が高い。しかし、モニタリングが確実に行われず、第VIII (IX) 因子活性が低値の場合は、当然ながら出血のリスクがある。一方、第VIII因子活性の異常高値が続いた場合は、逆に血栓のリスクが高くなることが知られている<sup>92)</sup>。血友病Bインヒビターの場合は、第IX因子製剤の輸注でアナフィラキシーなどのアレルギー反応を起こす可能性があるほか、定期輸注でネフローゼ症候群を起こした例が報告されている<sup>64)93)</sup>。

### (2) バイパス止血療法

まれではあるが、バイパス製剤使用による副作用として種々の血栓症が報告されている。aPCCでは播種性血管内凝固 (Disseminated intravascular coagulation : DIC) や心筋梗塞、肺血栓塞栓症などが、rFVIIa製剤では心筋梗塞や脳血管障害、深部静脈血栓、肺血栓塞栓症、DICなどの報告があるが、両者とも80%近くは高齢、潜在性の虚血性心疾患、肥満、高脂血症などのリスクファクターをもつ患者や、製剤の大量・長期使用時に起こっている<sup>70)94)-96)</sup>。そのため、特に、これらのハイリスク患者の場合は血栓マーカー検査を適宜行う必要がある。また、バイパス製剤の長期使用時に止血効果が著しく低下したという報告<sup>67)</sup>があり、止血モニタリングも併せて行わなければならない。

## 8. おわりに

本ガイドラインは血友病専門医のみならず、一般医家も対象にしたものである。しかし、インヒビター保有患者、とくにハイレスポンダーの重度出血や手術時の止血管理は、専門的な知識や経験、さらに、適切な止血モニタリングが行える検査体制が必要であり、可能な限り血友病専門施設で行われることが望ましい。また、最近、インヒビター保有患者の治療上の制約となっていたaPCCの連続使用日数の制限が廃止された。重度の出血や手術などの際に、わが国でも欧米並みの製剤選択が可能になったことは喜ばしいことである。本ガイドライン策定により、今後、わが国でもインヒビター保有患者に対する止血治療の標準化が進むことが期待される。



表 6 高用量第 VIII 因子製剤の有効性に関するエビデンス

治療法	対象	エピソード	インヒビター	研究デザイン	治療の有効性	有害事象	文献
FVIII 30U/kg vs Prothrombinex 30FIX U/kg を 12-24 時間毎	血友病 A インヒビター 4 例	関節内出血 24 回、筋肉・軟部組織出血 8 回、鼻出血 2 回、裂傷 2 回	2.6-48 Oxford U/ml	RCT (2 家族が脱落中止)	FVIII の有効性 83%。Prothrombinex と統計学的に有意差なし	無	Ekert et al. <sup>25)</sup> 1979
FVIII 50U/kg vs Autoplex 50U/kg を 2 回まで	血友病 A インヒビター	関節内出血	記載なし	RCT (結果の論文発表なし)	記載なし	記載なし	Colin et al. <sup>26)</sup> 1984
インヒビターのない患者に使用する 2-3 倍量	血友病 A インヒビター	詳細不明	詳細不明	Level III : 症例研究	インヒビター消失 39%。低下 29%。不変 38%	記載なし	Rizza et al. <sup>27)</sup> 1984
FVIII 全用量 6,000-91,960 U	血友病 A インヒビター 5 例	手術 5 回	LR (治療前 0-2 BU/ml)	Level III : 症例研究	追加治療なし 100%	無	
FVIII 全用量 8,000-174,750 U	血友病 A インヒビター 9 例	手術 7 回、複数の抜歯 1 回、衝撃波碎石術 1 回	HR (治療前 0-11 BU/ml)		追加治療なし 78%	創部出血 2 件	
FVIII 全用量 10,000-45,000 U + 血漿交換	血友病 A インヒビター 3 例	手術 2 回、複数の抜歯 1 回	HR (治療前 16-150 BU/ml)		追加治療なし 67%	死亡 1 件 (膀胱タンポナード子)、創部出血 1 件	Scharf et al. <sup>28)</sup> 1996
FVIII 全用量 35,900 U + プロテイン A 吸着	血友病 A インヒビター 1 例	複数の抜歯 1 回	HR (治療前 39 BU/ml)		追加治療なし 100%	無	
FVIII 40U/kg を 8 時間毎 + 血漿交換	血友病 A インヒビター 5 例、第 XI 因子インヒビター保有 von Willebrand 病 1 例	大腿巨大血腫、広範な前腕部出血、下顎部血腫、重度の肘関節内出血、交通外傷による骨折、全抜歯、各 1 回	治療前 1.7-24 Biggs-Bidwell U	Level III : 症例研究	100% 有効		Wensley et al. <sup>29)</sup> 1980
プロテイン A 吸着	血友病 A インヒビター 12 例、第 XI 因子インヒビター 1 例、後天性血友病 A 7 例、後天性 von Willebrand 病 1 例、後天性第 XIII 因子インヒビター 1 例	急性出血 14 回、手術 5 回、ITI 療法前 6 回	治療前 4-13:157 BU/ml	Level III : 多施設非対照前向き研究	血友病インヒビター : 79% が治療に反応 (急性出血の 80% が止血、手術待機例の 100% がインヒビター 10 BU/ml 以下に低下)、後天性血友病 A : 67% が治療に反応 (急性出血の 83% が止血)	記載なし 軽微事象 (85 回中 38 件)	Watt et al. <sup>30)</sup> 1992

HDFVIII : 高用量第 VIII 因子製剤, LR : ローレスポンダー, HR : ハイレレスポンダー, BU : Bethesda 単位, RCT : 無作為化比較研究, ITI : 免疫寛容導入

表7 活性型プロトロンビン複合体製剤の有効性に関するエビデンス

治験法	対象	エピソード	インヒビター	研究デザイン	治療の有効性	有害事象	文献
Autoplex 50U/kg vs Autoplex 75U/kg vs Proplex 75U/kg を各1回投与	血友病Aインヒビター26例	関節内出血82回(膝、足、肘、手関節)	少なくとも2 BU/ml	Level IIb: クロスオーバー RCT	Autoplex 50U/kg 群 55.6%, Autoplex 75U/kg 群 51.7%, Proplex 75U/kg 群 50%	一過性の眩暈または頭痛が3件, Autoplex 例で強い腰痛と一過性の血圧低下が各1件	Lusher et al. <sup>31)</sup> 1983
Autoplex 28-32U/kg (軽度出血) もしくは Autoplex 50-100U/kg (重度出血/手術)	血友病Aインヒビター14例	軽度出血(関節、軟部組織、粘膜) 25回, 重度出血(頭蓋内、創傷部位、軟部組織、裂傷) 6回, 手術2回	1-132 BU/ml	Level III: 非対照前向き研究	軽度出血(有効56%, 有効32%), 重度出血/手術(有効75%, 有効25%)	一過性低フィブリノゲン血症2件	Abildgaard et al. <sup>32)</sup> 1980
Autoplex (投与方法は主治医により決定)	血友病Aインヒビター60例	開放出血37回(外傷、手術、血尿、鼻出血など), 閉鎖出血83回(関節内出血, 軟部組織出血, 頭蓋内出血など)	治療前 0.2-1,000 BU/ml	Level III: 多施設非対照前向き研究	開放出血(有効68%, 有効24%), 閉鎖出血(有効51%, 有効34%)	軽微事象 38件, 8.4%	Kantrowitz et al. <sup>33)</sup> 1987
FEIBA 88U/kg vs Prothrombex 48 FIX U/kg を各々2回まで	血友病Aインヒビター15例	関節内出血117回, 筋肉内出血29回, 皮膚粘膜出血4回	LR (治療前) 0-4.6 BU/ml, HR (治療前) 4-631 BU/ml	Level IIb: RCT	FEIBA (有効41%, やや有効23%), Prothrombex (有効26%, やや有効26%)	肝炎3件, 肝機能障害9件	Siamsoedin et al. <sup>34)</sup> 1981
FEIBA 50-70U/kg を12時間毎(粘膜出血は6時間毎)に3日まで	血友病Aインヒビター44例, 血友病Bインヒビター3例, 後天性インヒビター2例	関節内出血102回, 筋肉・軟部組織出血33回, 粘膜出血20回, 重度出血6回(頭蓋内含む), 手術4回	過去に4 BU/ml以上	Level III: 非対照前向き研究	72時間以内の止血: 全体で93% (関節内出血96%, 筋肉・軟部組織出血100%, 粘膜出血75%, 中枢神経系出血100%, 手術75%, その他33%)	軽微事象 18件, 3.7%	Hilgartner et al. <sup>35)</sup> 1983
FEIBA-VH 75U/kg を12時間毎に3回まで(関節内、筋肉内、軟部組織出血), もしくは FEIBA-VH 50U/kg を6時間毎に5回まで(粘膜出血)	血友病Aインヒビター41例	関節内出血73回, 筋肉・軟部組織出血16回, 粘膜出血9回, 術中・術後出血7回, 中枢神経系出血1回	過去もしくは現在 4 BU/ml以上	Level III: 非対照前向き研究	出血コントロール可: 全体で88% (関節内出血87%, 筋肉・軟部組織出血88%, 粘膜出血100%, 中枢神経系出血100%, 術中術後86%)	軽微事象 7件, 2%	Hilgartner et al. <sup>36)</sup> 1990
FEIBA もしくは FEIBA-VH 65-100U/kg を6-12時間毎	血友病Aインヒビター52例, 血友病Bインヒビター2例, 後天性血友病A 6例	関節内出血298回, 筋肉・軟部組織出血71回, 粘膜出血34回, 手術25回, 抜歯5回	HR 54例, LR 0例	Level III: 多施設後向き評価	有効+有効81.3%	有害事象 5件, 1.2% (播種性1件, 心筋梗塞1件, DIC 3件)	Negrier et al. <sup>37)</sup> 1997
急性出血: FEIBA 中央値 72U/kg (10-147U/kg), 手術: FEIBA 中央値 75U/kg (50-94U/kg)	血友病Aインヒビター60例, 血友病Bインヒビター3例	関節内出血100回, 筋肉・軟部組織出血48回, 粘膜出血5回, 複数部位出血9回, その他出血1回, 大手術4回, 小手術7回, 歯科5回	HR (ピーク値) 11-1,536 BU/ml	Level III: 多施設後向き評価	有効+有効: 急性出血82%, 手術91%	有害事象 2件, 1% (毒麻疹, 気管支攣縮, 各1件)	DiMichele et al. <sup>38)</sup> 2006

aPCC: 活性型プロトロンビン複合体製剤, LR: ローレスポンダー, HR: ハイレスポンダー, BU: Bethesda 単位, RCT: 無作為化比較研究

表8 遺伝子組換え活性化型凝固第VII因子製剤の有効性に関するエビデンス(1)

	治療法	対象	エピソード	インヒター	研究デザイン	治療の有効性	有害事象	参考文献
rFVIIa 製剤	35 vs 70 µg/kg を 2-3 時間毎に6 回ま で	血友病 A インヒビター 62 例, 血友病 B インヒ ビター 4 例	関節内出血 145 回, 筋肉 内出血 29 回, 皮膚粘膜出 血 5 回	記載なし	Level Ib : RCT	35 µg/kg 群: 関節内出血 (著 効 59%, 有効 12%), 筋肉内出血 (著効 47%, 有効 6%), 皮膚粘膜 出血 (著効 60%, 有効 20%), 70 µg/kg 群: 関節内出血 (著 効 60%, 有効 11%), 筋肉内出血 (著効 50%, 有効 22%)	軽微事象 19 件, 重大事象 23 件, 重大事象 3 件, 3.6% (コン パートメント症候 群, 進行性慢性活 動性肝炎, 事故死, 各 1 件)	Lusher et al. <sup>39)</sup> 1998
	90 µg/kg を3 時間 毎に3 回まで, た だ追加し, 有効時 1 回追加可能 (出 血後 8 時間以 内に家庭治療開始)	血友病 A インヒビター 55 例, 血友病 B インヒ ビター 5 例	軽度 / 中等度出血 614 回 (関節内出血 490 回, 筋肉 内出血 116 回, 皮膚粘膜 出血 6 回, 出血部位不明 2 回)	記載なし	Level III : 多施設非対 照前向き研 究	有効: 全体で 92% (関節内出 血 92%, 筋肉内出血 92%, 皮膚粘膜出血 83%)	有害事象 32 件, 3.4 % (うち再出血 18 件, 表在性静脈血栓 症 1 件を含む)	Key et al. <sup>40)</sup> 1998
	90-100 µg/kg を 3 時間毎に 3 回ま で (家庭治療)	血友病 A インヒビター 7 例	関節内出血 75 回, 筋肉内出 血 16 回, 軟部組織出血 8 回, 創傷出血 6 回, 粘膜炎 9 回, 他に入院を要する出血 9 回	記載なし	Level III : 非対照前向 き研究	有効 93% (7% が入院必要)	有害事象 4 件, 3.5% (再出血)	Ingerslev et al. <sup>41)</sup> 1998
	90 µg/kg を 2-4 時 間毎に 4 回まで	血友病 A インヒビター 9 例, 後天性血友病 1 例	関節内出血 45 回, 血腫 8 回	HR (登録時 1-870 BU/ml)	Level III : 非対照前向 き研究	有効: 全体で 79% (関節内出 血 80%, 血腫 75%)	軽微事象 3 件, 2.6% (出血部位の 疼痛増強 3 件)	Santagostino et al. <sup>42)</sup> 1999
	60-120 µg/kg (重 篤な出血の場合, 90 µg/kg を 2 時 間毎に臨時的改善が 得られるまで)	血友病 A インヒビター 68 例, 血友病 B イン ヒビター 21 例, 後天性 インヒビター 17 例, 第 VII 因子欠乏症 5 例	関節内出血 346 回, 筋肉 内出血 148 回	記載なし	Level III : 非対照前向 き研究	著効 + 有効: 関節内出血 79%, 筋肉内出血 62%, 緊急性の 筋肉 / コンパートメント症候群 69%	記載なし	Bech et al. <sup>43)</sup> 1996
	90 µg/kg を 2 時 間毎, 必要に応じて 3-12 時間毎の追加	血友病 A インヒビター 18 例, 血友病 B インヒ ビター 3 例	軽度 / 中等度出血 180 回, 重度出血 22 回 (関節内 出血 153 回, 筋肉内血腫 35 回, その他 14 回)	HR (治療前 1.4-370 BU/ ml)	Level III : 非対照前向 き研究	著効 + 有効: 関節内出血 90%, 筋肉内血腫 80%, その他 79%	有害事象 21 件, 10% (再出血)	Laurian et al. <sup>44)</sup> 1998
	60-120 µg/kg を 2 時間毎 (術中術後 以上) を 3 時間以 内, 時間毎に 24 時間, 以後投与間隔 を延ばす)	血友病 A インヒビター 8 例, 血友病 B インヒビ ター 2 例 (うち 6 例は ITI 療法中)	関節内出血 25 回, 筋肉内 出血 9 回, 軟部組織出血 52 回, 複数部位出血 3 回, その他出血 4 回, 手術 22 回	2.4-33.6 BU/ ml (HR 9 例, LR 1 例)	Level III : 症例研究	適切な止血効果 100%	無	Brackmann et al. <sup>45)</sup> 1998
	推奨治療条件群 (初 回投与量 90 µg/kg 以上) を 3 時間以 内, かつ出血から投 与まで 3 時間以内 は 39%	血友病 A インヒビター 59 例, 血友病 B インヒ ビター 16 例, 後天性血 友病 A 23 例, 第 VII 因 子欠乏症 1 例, 血友病 A (インヒビターなし) 2 例, 血友病 B (インヒビター なし) 1 例	rFVIIa 単独治療群 (軽度出血 165 回, 中等度出血 259 回, 重度出血 104 回), rFVIIa と他剤併用治療群 (軽度 出血 158 回, 中等度出血 303 回, 重度出血 112 回, 不明 4 回)	記載なし	Level III : 多施設症例 研究	著効 + 有効: rFVIIa 単独治療 群 65.7% (軽度出血 64.8%, 中等度出血 69.1%, 重度出 血 58.7%), rFVIIa と他剤併 用治療群 73.1% (軽度出血 78.5%, 中等度出血 73.9%, 重度出血 63.4%, 不明 75%)	重篤な事象 4 件, 0.3% (中心静脈 カテーテル閉塞, 婦科異常, 股骨萎 縮, 関節性肺炎, 各 1 件), いずれも 明らかな因果関係 なし	白崎 <sup>46)</sup> 2006

rFVIIa : 遺伝子組換え活性化型凝固第 VII 因子, LR : ローレスポンダー, HR : ハイレスポンダー, BU : Bethesda 単位, RCT : 無作為化比較研究, ITI : 免疫寛容導入

表9 遺伝子組換え活性化型凝固第VII因子製剤の有効性に関するエビデンス (2)

治療法	対象	エピソード	インヒビター	研究デザイン	治療の有効性	有害事象	参考文献
平均84µg/kgを2-4時間毎に止血まで	血友病Aインヒビター26例、血友病Bインヒビター2例、後天性血友病A13例、その他2例	重篤な内出血51回(腸腰筋出血12回、消化管出血18回、血尿4回、腹腔内/後腹膜出血13回、その他4回)	2.5-3.062 BU/ml	Level III: 非対照前向き研究	著効30%、有効46%	死亡2件、治療との因果関係なし	Lusher et al. <sup>47)</sup> 1996
平均80-100µg/kgを止血まで(第VII因子欠乏症では平均24 µg/kg)	血友病Aインヒビター16例、血友病Bインヒビター2例、第VII因子欠乏症3例	中枢神経系出血29回	治療前10BU/ml以上が78%	Level III: 非対照前向き研究	有効: 血友病Aインヒビター82%、血友病Bインヒビター100%、第VII因子欠乏症86%	血友病Aインヒビターで死亡1件	Rice et al. <sup>48)</sup> 1996
90 µg/kgを2時間毎、必要に応じて120 µg/kgまで増量、以後投与間隔を3-4時間毎に延ばす(第VII因子欠乏症では15-30 µg/kgを4-6時間毎)	血友病Aインヒビター9例、血友病Bインヒビター2例、第VII因子欠乏症1例	他の治療法に反応しない頭蓋内出血13回	記載なし	Level III: 非対照前向き研究	有効: 全体で85% (血友病Aインヒビター80%、血友病Bインヒビター100%、第VII因子欠乏症100%)	有害事象7件(カテーテル挿入部位からの出血1件を除いて因果関係なし)	Arkin et al. <sup>49)</sup> 1998
90 µg/kgを2時間毎、必要に応じて120 µg/kgまで増量	血友病Aインヒビター13例、血友病Bインヒビター4例、後天性血友病6例	他の治療法に反応しない重度出血35回(腸筋内出血18回、筋肉内出血17回)	記載なし	Level III: 非対照前向き研究	有効: 関節内出血89%、筋肉内出血82%	有害事象16件のうち死亡2件を含む15件は因果関係なし、残る1件は止血不良	Arkin et al. <sup>50)</sup> 2000
90 µg/kgを2時間毎、必要に応じて120 µg/kgまで増量、以後投与間隔を3-4時間毎に延ばす	血友病Aインヒビター4例、後天性血友病4例	他の治療法に反応しない重度出血9回(後腹膜出血2回、消化管出血4回、腹腔内出血3回)	HR(33-4)089 BU/ml	Level III: 非対照前向き研究	有効: 全体で78% (血友病Aインヒビター100%、後天性血友病50%)	後天性血友病で死亡3件、治療との因果関係なし	Liebman et al. <sup>51)</sup> 2000
33-182 µg/kgを1-12時間毎に1-24日間	血友病Aインヒビター41例、血友病Bインヒビター6例、第XI因子インヒビター1例、第VII因子欠乏症2例、後天性血友病A10例、後天性第II因子インヒビター1例	重度出血26回(中枢神経系7回、後腹膜出血7回、耳鼻出血6回、筋肉内出血6回)、大手術10回、小手術10回、歯科手術7回、その他8回	HR(08-8)000 BU/ml	Level III: 症例研究	有効: 全体で89% (重度出血96%、大手術70%、小手術90%、歯科手術86%、その他88%)	有害事象14件、うち再出血1件、死亡3件(敗血症、スプロンセ症候群、胸腔内出血)を含む	Hedner et al. <sup>52)</sup> 1993
例外的使用プログラムに準じた使用(70-125 µg/kg)	血友病Aインヒビター9例	重度出血8回(頭蓋内出血2回、後腹膜出血2回、腸腰筋出血2回、消化管出血1回、巨大血腫1回)、手術6回、複数の抜歯2回、その他2回	HR(治療前)2.5-288BU/ml	Level III: 非対照前向き研究	有効94%	脳梗塞1件	McPherson et al. <sup>53)</sup> 1996
例外的使用プログラム90 µg/kg(60-120 µg/kg)、用量設定研究35 vs 70 µg/kg、日本のオープン研究70 µg/kg	血友病インヒビター253例、後天性血友病を含む	重度出血518回(筋肉内出血160回、耳鼻咽喉道出血44回、中枢神経系出血27回、関節内出血228回、腹腔内/後腹膜出血59回)、手術78回、歯科25回	記載なし	Level III: 蓄積データ	著効+有効: 重度出血62-88%、手術81-86%、歯科92%	重篤な事象16件、0.8%、うちDIC2件、狭心症1件を含む	Lusher et al. <sup>54)</sup> 1998

rFVIIa: 遺伝子組換え活性化型凝固第VII因子、HR: ハイスレスポスター、BU: Bethesda 単位

表 10 遺伝子組換え活性型凝固第 VII 因子製剤の有効性に関するエビデンス (3)

	治療法	対象	エピソード	インヒビター	研究デザイン	治療の有効性	有害事象	文献
rFVIIa 製剤	急性出血 (90 $\mu$ g/kg を 2 時間 毎 120 $\mu$ g/kg まで増量可)、 手術 (90 $\mu$ g/kg を 2-3 時間 毎 1-2 日間、以後漸減)、第 VII 因子欠乏症 (15-30 $\mu$ g/kg を 4-6 時間毎)	血友病 A インヒビター 19 例、 後天性インヒビター 4 例、第 VII 因子欠乏症 5 例	重度出血 45 回、 手術 22 回	記載なし	Level III: 非対照前向 き研究	重度出血: 有効 69%、手術: 術中出血量が正常もしくは それ以下 91%、術後出血が無 もしくは少量 91%	因果関係の否定できな い有害事象は 10 件、 17%、うち静脈血栓症 3 件、止血効果の減弱 1 件、出血 1 件を含む	Scharer et al. <sup>55)</sup> 1999
	平均 99 $\mu$ g/kg (89-118 $\mu$ g/ kg) を 2-3 時間毎に 2 日間、以 後投与間隔を延ばす	血友病 A インヒビター 11 例、 血友病 B インヒビター 1 例	大手術 13 回	3.5-1,000 BU/ml	Level III: 非対照前向 き研究	有効 92%、有効 8%	記載なし	Ingerslev et al. <sup>56)</sup> 1996
	35 vs 90 $\mu$ g/kg を術前 1 回、 術中術後 2 日間は 2 時間毎、必 その後 3 日間 2-6 時間毎、必 要であれば 5 日目に 90 $\mu$ g/kg で維持	血友病 A インヒビター 25 例、 血友病 B インヒビター 3 例、 後天性インヒビター 1 例	大手術 11 回、小 手術 18 回	5 BU/ml 以 上もしくは 250 U/kg の第 VIII (IX) 因子で中和で きないもの	Level Ib: 用量設定 RCT	35 $\mu$ g/kg 群: 術中止血 100 %、術後 48 時間の止血 80%、研究完了時の止血 67%、90 $\mu$ g/kg 群: 術中 止血 93%、術後 48 時間 の止血 100%、研究完了時 の止血 93%	35 $\mu$ g/kg 群で中心 静脈カテーテル挿入 2 日後に内頸静脈血栓症 1 件	Shapiro et al. <sup>57)</sup> 1998
90-110 $\mu$ g/kg を術中術後 2 時間毎	血友病 A インヒビター 7 例、 血友病 B インヒビター 1 例	大手術 7 回、小 手術 6 回、歯科 手術 8 回	血友病 A-イン ヒビター (65- >10,000 BU /ml)	Level III: 症例研究	有効 100%	再出血 (大手術 1 件、 小手術 2 件、歯科手術 5 件)	Ingerslev et al. <sup>58)</sup> 2000	
初回投与量 87 $\pm$ 12 $\mu$ g/kg	血友病 A インヒビター 26 例、 血友病 B インヒビター 9 例	中心静脈カテー テル挿入 39 回	平均 122 BU/ml	Level III: 症例研究	有効 46.7%、有効 36.7%	記載なし		
初回平均投与量 85.7 $\mu$ g / kg (58.5-112.5 $\mu$ g/kg)、第 VII 因子欠乏症 30.7 $\mu$ g /kg (17.14-45.95 $\mu$ g /kg)	血友病 A インヒビター 25 例、 血友病 B インヒビター 6 例、 後天性インヒビター 2 例、第 VII 因子欠乏症 3 例	中心静脈カテー テル挿入 40 回	HR (6-1,000 BU/ml)	Level III: 症例研究	有効 + 有効 87%	網膜中心静脈血栓症 1 件	DiMichele <sup>59)</sup> 1997	

rFVIIa: 遺伝子組換え活性型凝固第 VII 因子、HR: ハイスポンダー、BU: Bethesda 単位、RCT: 無作為化比較研究

- 1) DiMichele DM : Inhibitor to factor VIII, epidemiology and treatment. In : Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK (eds) : Textbook of Hemophilia. Massachusetts, Blackwell Publishing, 2005, 64-70.
- 2) McMillan CW, Shapiro SS, Whitehurst D, Hoyer LW, Rao AV, Lazerson J : The natural history of factor VIII : C inhibitors in patients with hemophilia A : a national cooperative study. II. Observations on the initial development of factor VIII : C inhibitors. *Blood* 71 : 344-348, 1988.
- 3) Gill FM : The natural history of factor VIII inhibitors in patients with hemophilia A. In : Hoyer LW (ed) : Factor VIII Inhibitors. New York, Liss, 1984, 19-28.
- 4) 神谷 忠, 長尾 大, 吉岡 章 : 本邦における血友病インヒビター発生に関する retrospective study. *臨床血液* 39 : 402-404, 1998.
- 5) 血液凝固異常症全国調査 平成17年度報告書, 東京, 財団法人エイズ予防財団, 9-10, 2006.
- 6) Ljung R, Petrini P, Lindgren AC, Tengborn L, Nilsson IM : Factor VIII and factor IX inhibitors in haemophiliacs. *Lancet* 339 : 1550-1551, 1992.
- 7) Addiego J, Kasper C, Abildgaard C, Hilgartner M, Lusher J, Glader B, Aledort L : Frequency of inhibitor development in haemophiliacs treated with low-purity factor VIII. *Lancet* 342 : 462-464, 1993.
- 8) Schwartz RS, Abildgaard CF, Aledort LM, Arkin S, Bloom AL, Brackmann HH, Brettler DB, Fukui H, Hilgartner MW, Inwood MJ, Kasper CK, Kernoff PBA, Levine PH, Lusher JM, Mannucci PM, Scharer I, Mackenzie MA, Pancham IV, Kuo HS, Allred RU : Human recombinant DNA-derived antihemophilic factor (factor VIII) in the treatment of hemophilia A. Recombinant Factor VIII Study Group. *N Engl J Med* 323 : 1800-1805, 1990.
- 9) Bray GL, Gomperts ED, Courter S, Gruppo R, Gordon EM, Manco-Johnson M, Shapiro A, Scheibel E, White G 3rd, Lee M : A multicenter study of recombinant factor VIII (recombinate) : safety, efficacy, and inhibitor risk in previously untreated patients with hemophilia A. The Recombinate Study Group. *Blood* 83 : 2428-2435, 1994.
- 10) Lusher JM, Lee CA, Kessler CM, Bedrosian CL : The safety and efficacy of B-domain deleted recombinant factor VIII concentrate in patients with severe haemophilia A. ReFacto Phase 3 Study Group. *Haemophilia* 9 : 38-49, 2003.
- 11) Katz J : Prevalence of factor IX inhibitors among patients with haemophilia B : results of a large-scale North American survey. *Haemophilia* 2 : 28-31, 1996.
- 12) Warriner I : ITI in hemophilia B : Possibilities and problems. *International Monitor of Haemophilia* 8 : 3-6, 2000.
- 13) Negrier C : Inhibitor to factor VIII, treatment of acute bleeds. In : Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK (eds) : Textbook of Hemophilia. Massachusetts, Blackwell Publishing, 2005, 80-85.
- 14) DiMichele DM : Management of factor VIII inhibitors. *Int J Hematol* 83 : 119-125, 2006.
- 15) Kasper CK : Diagnosis and management of inhibitors to factor VIII and IX. *World Federation of Hemophilia (WFH)* 1-22, 2004.
- 16) Australian Health Ministers' Advisory Council : Evidence-based clinical practice guidelines for the use of recombinant and plasma-derived FVIII and FIX products. [http : //www.nba.gov.au](http://www.nba.gov.au), 2006.
- 17) Hay CRM, Brown S, Collins PW, Keeling DM, Liesner R : The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors : a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization : *Br J Haematol* 133 : 591-605, 2006.
- 18) Gringeri A, Mannucci PM, for the Italian Association of Haemophilia Centres : Italian guidelines for the diagnosis and treatment of patients with haemophilia and inhibitors.

- Haemophilia 11 : 611-619, 2005.
- 19) Inhibitor Subcommittee of the Association of Haemophilia Clinic Directors of Canada : Suggestions for the management of factor VIII inhibitors. Haemophilia 6 : 52-59, 2000.
  - 20) The Medical Advisory Committee of Haemophilia Foundation of New Zealand : Management of Haemophilia : Treatment Protocols. [http : //www.haemophilia.org.nz](http://www.haemophilia.org.nz), 2005.
  - 21) Hay CR, Baglin TP, Collins PW, Hill FG, Keeling DM : The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors : a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization (UKHCDO). Br J Haematol 111 : 78-90, 2000.
  - 22) WFH Treatment Guidelines Working Group : Guidelines for the management of hemophilia 1-47, 2005.
  - 23) Rodriguez-Merchan EC, Rocino A, Ewenstein B, Bartha L, Batorova A, Goudemand J, Gringeri A, Joao-Diniz M, Lopaciuk S, Negrier C, Quintana M, Tagariello G, Tjonnfjord GE, Villar VA, Vorlova Z : Consensus perspectives on surgery in haemophilia patients with inhibitors : summary statement. Haemophilia 10 : 50-52, 2004.
  - 24) Lloyd Jones M, Wight J, Paisley S, Knight C : Control of bleeding in patients with haemophilia A with inhibitors : a systematic review. Haemophilia 9 : 464-520, 2003.
  - 25) Ekert H, Price DA, Lane JL, Dean FL : A randomized study of factor VIII or prothrombin complex concentrate infusions in children with haemophilia and antibodies to factor VIII. Aust NZ J Med 9 : 241-244, 1979.
  - 26) Colin RM, Prentice CR : Comparison of factor VIII and prothrombin complex concentrates in the treatment of inhibitor patients. Prog Clin Biol Res 150 : 197-206, 1984.
  - 27) Rizza CR : The management of haemophiliacs who have antibodies to factor VIII. Scand J Haematol 40(Suppl. 33) : 187-193, 1984.
  - 28) Scharf R, Kucharski W, Nowak T : Surgery in hemophilia A patients with factor VIII inhibitor : 10-year experience. World J Surg 20 : 1171-1181, 1996.
  - 29) Wensley RT, Stevens RF, Burn AM, Delamore IW : Plasma exchange and human factor VIII concentrate in managing haemophilia A with factor VIII inhibitors. BMJ 281 : 1388-1389, 1980.
  - 30) Watt RM, Bunitsky K, Faulkner EB, Hart CM, Horan J, Ramstack JM, Viola JL, Yordy JR : Treatment of congenital and acquired hemophilia patients by extracorporeal removal of antibodies to coagulation factors a review of United States clinical studies. Transfus Sci 13 : 233-253, 1992.
  - 31) Lusher JM, Blatt PM, Penner JA, Aledort LM, Levine PH, White GC, Warriar AI, Whitehurst DA : Autoplex versus Proplex : a controlled, double-blind study of effectiveness in acute hemarthroses in hemophiliacs with inhibitors to factor VIII. Blood 62 : 1135-1138, 1983.
  - 32) Abildgaard CF, Penner JA, Watson-Williams EJ : Anti-inhibitor coagulant complex (Autoplex) for treatment of factor VIII inhibitors in hemophilia. Blood 56 : 978-984, 1980.
  - 33) Kantrowitz JL, Lee ML, McClure DA, Kingdon HS, Thomas WR : Early experience with the use of anti-inhibitor coagulant complex to treat bleeding in hemophiliacs with inhibitors to factor VIII. Clin Ther 9 : 405-419, 1987.
  - 34) Sjamsoedin LJ, Heijnen L, Mauser-Bunschoten EP, van Geijlswijk JL, van Houwelingen H, van Asten P, Sixma JJ : The effect of activated prothrombin-complex concentrate (FEIBA) on joint and muscle bleeding in patients with hemophilia A and antibodies to factor VIII. A double-blind clinical trial. N Engl J Med 305 : 717-721, 1981.
  - 35) Hilgartner MW, Natterud GL : The use of factor eight inhibitor by-passing activity (FEIBA Immuno) product for treatment of bleeding episodes in hemophiliacs with inhibitors. Blood 61 : 36-40, 1983.

- 36) Hilgartner M, Aledort L, Andes A, Gill J : Efficacy and safety of vapor-heated anti-inhibitor coagulant complex in hemophilia patients. FEIBA Study Group. *Transfusion* 30 : 626-630, 1990.
- 37) Negrier C, Goudemand J, Sultan Y, Bertrand M, Rothschild C, Lauroua P : 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 : 1113-1119, 1997.
- 38) DiMichele D, Negrier C : A retrospective postlicensure survey of FEIBA efficacy and safety. *Haemophilia* 12 : 352-362, 2006.
- 39) Lusher JM, Roberts HR, Davignon G, Joist JH, Smith H, Shapiro A, Laurian Y, Kasper CK, Mannucci PM : 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. rFVIIa Study Group. *Haemophilia* 4 : 790-798, 1998.
- 40) Key NS, Aledort LM, Beardsley D, Cooper HA, Davignon G, Ewenstein BM, Gilchrist GS, Gill JC, Glader B, Hoots WK, Kisker CT, Lusher JM, Rosenfield CG, Shapiro AD, Smith H, Taft E : Home treatment of mild to moderate bleeding episodes using recombinant factor VIIa (Novoseven) in haemophiliacs with inhibitors. *Thromb Haemost* 80 : 912-918, 1998.
- 41) Ingerslev J, Thykjaer H, Scheibel E : Approaches towards successful home treatment in patients with inhibitors. *Eur J Haematol* 63(Suppl.) : 11-14, 1998.
- 42) 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 : 22-26, 1999.
- 43) Bech RM : Recombinant factor VIIa in joint and muscle bleeding episodes. *Haemostasis* 26(Suppl 1) : 135-138, 1996.
- 44) Laurian Y, Goudemand J, Negrier C, Vicariot M, Marquès-Verdier A, Fonlupt J, Gaillard S, Fressinaud E, Dirat G, Sultan Y, Faradji A, Clayessens S, Guérois C, Peynet J, Bertrand MA, Digy JP : Use of recombinant activated factor VII as first-line therapy for bleeding episodes in haemophiliacs with factor VIII or IX inhibitors (NOSEPAC study). *Blood Coagul Fibrinolysis* 9(Suppl 1) : 155-156, 1998.
- 45) Brackmann HH, Effenberger W, Hess L, Schwaab R, Oldenburg J : Immune tolerance induction : a role for recombinant activated factor VII (rFVIIa)? *Eur J Haematol* 63(Suppl.) : 18-23, 1998.
- 46) 白幡 聡, 岡 敏明, 福武勝幸, 新井盛大, 花房秀次, 瀧 正志, 長尾 大, 三間屋純一, 芳賀信彦, 高松純樹, 神谷 忠, 嶋 緑倫, 垣下榮三, 竹谷英之, 高田 昇, 小林正夫, 内田立身, 小野織江, 吉岡 章 : 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 : 331-334, 2006.
- 47) 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.
- 48) Rice KM, Savidge GF : NovoSeven (recombinant factor VIIa) in central nervous systems bleeds. *Haemostasis* 26 (Suppl 1) : 131-134, 1996.
- 49) Arkin S, Cooper HA, Hutter JJ, Miller S, Schmidt ML, Seibel NL, Shapiro A, Warrier I : Activated recombinant human coagulation factor VII therapy for intracranial hemorrhage in patients with hemophilia A or B with inhibitors. Results of the Novoseven emergency-use program. *Haemostasis* 28 : 93-98, 1998.
- 50) Arkin S, Blei F, Fettes J, Foulke R, Gilchrist GS, Heisel MA, Key N, Kisker CT, Kitchen C, Shafer FE, Shah PC, Strickland D : Human coagulation factor FVIIa (recombinant) in the management of limb-threatening bleeds unresponsive to alternative therapies : results from the NovoSeven emergency-use programme in patients with severe haemophilia or



- with acquired inhibitors. *Blood Coagul Fibrinolysis* 11 : 255-259, 2000.
- 51) Liebman HA, Chediak J, Fink KI, Galvez AG, Shah PC, Sham RL : Activated recombinant human coagulation factor VII (rFVIIa) therapy for abdominal bleeding in patients with inhibitory antibodies to factor VIII. *Am J Hematol* 63 : 109-113, 2000.
  - 52) Hedner U, Glazer S, Falch J : Recombinant activated factor VII in the treatment of bleeding episodes in patients with inherited and acquired bleeding disorders. *Transfus Med Rev* 7 : 78-83, 1993.
  - 53) McPherson J, Teague L, Lloyd J, Jupe D, Rowell J, Ockelford P, Ekert H, Street A, Faase A, Hedner U : Experience with recombinant factor VIIa in Australia and New Zealand. *Haemostasis* 26(Suppl 1) : 109-117, 1996.
  - 54) Lusher J, Ingerslev J, Roberts H, Hedner U : Clinical experience with recombinant factor VIIa. *Blood Coagul Fibrinolysis* 9 : 119-128, 1998.
  - 55) Scharrer I : Recombinant factor VIIa for patients with inhibitors to factor VIII or IX or factor VII deficiency. *Haemophilia* 5 : 253-259, 1999.
  - 56) Ingerslev J, Freidman D, Gastineau D, Gilchrist G, Johnsson H, Lucas G, McPherson J, Preston E, Scheibel E, Shuman M : Major surgery in haemophilic patients with inhibitors using recombinant factor VIIa. *Haemostasis* 26 (Suppl. 1) : 118-123, 1996.
  - 57) Shapiro AD, Gilchrist GS, Hoots WK, Cooper HA, Gastineau DA : Prospective, randomised trial of two doses of rFVIIa (NovoSeven) in haemophilia patients with inhibitors undergoing surgery. *Thromb Haemost* 80 : 773-778, 1998.
  - 58) Ingerslev J : Efficacy and safety of recombinant factor VIIa in the prophylaxis of bleeding in various surgical procedures in hemophilic patients with factor VIII and factor IX inhibitors. *Semin Thromb Hemost* 26 : 425-432, 2000.
  - 59) DiMichele D : The use of recombinant factor VIIa (Novoseven) for central catheter insertion : an international experience. *Thromb Haemost* 77 : 167, 1997.
  - 60) Agency for Health Care Policy and Research : Acute pain management : operative or medical procedures and trauma, Part 2. *Clin Pharm* 11 : 391-414, 1992.
  - 61) White GC 2nd, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J; Factor VIII and Factor IX Subcommittee : 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 Haemost* 85 : 560, 2001.
  - 62) 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).
  - 63) Yoshioka A, Kamisue S, Tanaka I, Kato M, Kohmura I, Shima M, Fukui H : 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.
  - 64) Shibata M, Shima M, Misu H, Okimoto Y, Giddings JC, Yoshioka A : Management of haemophilia B inhibitor patients with anaphylactic reactions to FIX concentrates. *Haemophilia* 9 : 269-271, 2003.
  - 65) Peerlinck K, Jacquemin MG : Inhibitor to factor VIII, mild and moderate hemophilia. In : Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK (eds) : *Textbook of Hemophilia*. Massachusetts, Blackwell Publishing, 2005, 71-73.
  - 66) Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, Gringeri A, Gilbert SA, Waters J, Berntorp E : A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor. *Blood* 109 : 546-551, 2007.
  - 67) Hayashi T, Tanaka I, Shima M, Yoshida K, Fukuda K, Sakurai Y, Matsumoto T, Giddings JC, Yoshioka A : Unresponsiveness to factor VIII inhibitor bypassing agents during hemostatic treatment for life-threatening massive bleeding in a patient with hemophilia A

- and a high responding inhibitor. *Haemophilia* 10 : 397-400, 2004.
- 68) 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 : 347-351, 2004.
  - 69) Schneiderman J, Rubin E, Nugent DJ, Young G : Sequential therapy with activated prothrombin complex concentrates and recombinant FVIIa in patients with severe haemophilia and inhibitors : update of our previous experience. *Haemophilia* 13 : 244-248, 2007.
  - 70) Ehrlich HJ, Henzl MJ, Gomperts ED : Safety of factor VIII inhibitor bypass activity (FEIBA) : 10-year compilation of thrombotic adverse events. *Haemophilia* 8 : 83-90, 2002.
  - 71) Leissinger CA : Use of prothrombin complex concentrates and activated prothrombin complex concentrates as prophylactic therapy in haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 5 (Suppl 3) : 25-32, 1999.
  - 72) Kreuz W, Escurich-Ettinghauser C, Martinez I, Mentzer D, Figura S, Klarmann D : Efficacy and safety of FVIII inhibitor bypassing activity (FEIBA) for long-term prophylaxis in patients with high-responding inhibitors. *Blood* 96 : 265a, 2000.
  - 73) Hilgartner MW, Makiperna A, DiMichele DM : Long-term FEIBA prophylaxis does not prevent progression of existing joint disease. *Haemophilia* 9 : 261-268, 2003.
  - 74) Villar A, Aronis S, Morfini M, Santagostino E, Auerswald G, Thomsen HF, Erhardtson E, Giangrande PL : Pharmacokinetics of activated recombinant coagulation factor VII (NovoSeven) in children vs. adults with haemophilia A. *Haemophilia* 10 : 352-359, 2004.
  - 75) Geltzeiler J, Schwartz D : Obstruction of solitary kidney due to epsilon-aminocaproic acid-induced fibrin clot formation. *Urology* 24 : 64-66, 1984.
  - 76) Pitts TO, Spero JA, Bontempo FA, Greenberg A : Acute renal failure due to high-grade obstruction following therapy with epsilon-aminocaproic acid. *Am J Kidney Dis* 8 : 441-444, 1986.
  - 77) Schultz M, van der Lelie H : Microscopic haematuria as a relative contraindication for tranexamic acid. *Br J Haematol* 89 : 663-664, 1995.
  - 78) Schulman S : Safety, efficacy and lessons from continuous infusion with rFVIIa. rFVIIa-CI Group. *Haemophilia* 4 : 564-567, 1998.
  - 79) Kenet G, Lubetsky A, Gitel S, Luboshitz J, Varon D, Martinowitz U : Treatment of bleeding episodes in patients with hemophilia and an inhibitor : comparison of two treatment protocols with recombinant activated factor VII. *Blood Coagul Fibrinolysis* 11(Suppl. 1) : 35-38, 2000.
  - 80) Ludlam CA, Smith MP, Morfini M, Gringeri A, Santagostino E, Savidge GF : 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 : 808-813, 2003.
  - 81) Santagostino E, Mancuso ME, Rocino A, Mancuso G, Scaraggi F, Mannucci PM : A prospective randomized trial of high and standard dosages of recombinant factor VIIa for treatment of hemarthroses in hemophiliacs with inhibitors. *J Thromb Haemost* 4 : 367-371, 2006.
  - 82) Kavakli K, Makris M, Zulfikar B, Erhardtson E, Abrams ZS, Kenet G; 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. A multi-centre, randomised, double-blind, cross-over trial. *Thromb Haemost* 95 : 600-605, 2006.
  - 83) Young G, Shafer FE, Rojas P, Seremetis S : 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.

- 84) 白幡 聡, 嶋 緑倫, 岡 敏明, 天野景裕, 花房秀次, 瀧 正志, 三間屋純一, 松下 正, 高松純樹, 日笠 聡, 小阪嘉之, 須賀健一, 酒井道生, 梶原真清恵, 高田 昇, 吉岡 章 : 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. 血栓止血誌 19 : 244-256, 2008.
- 85) 白幡 聡 : 海外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. 血栓止血誌 18 : 255-264, 2007.
- 86) Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardtsen E, Bianco RP, Lissitchkov T, Rusen L, Serban MA : Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. *J Thromb Haemost* 5 : 1904-1913, 2007.
- 87) Suzuki T, Arai M, Amano K, Kagawa K, Fukutake K : Factor VIII inhibitor antibodies with C2 domain specificity are less inhibitory to factor VIII complexed with von Willebrand factor. *Thromb Haemost* 76 : 749-754, 1996.
- 88) Inoue T, Shima M, Takeyama M, Matsumoto T, Nishiya K, Tanaka I, Sakurai Y, Giddings JC, Yoshioka A : Higher recovery of factor VIII (FVIII) with intermediate FVIII/von Willebrand factor concentrate than with recombinant FVIII in a haemophilia A patients with an inhibitor. *Haemophilia* 12 : 110-113, 2006.
- 89) Yoshioka A, Nishio K, Shima M : Thrombelastogram as a hemostatic monitor during recombinant factor VIIa treatment in hemophilia A patients with inhibitor to factor VIII. *Haemostasis* 26 (Suppl 1) : 139-142, 1996.
- 90) Shima M : Understanding the hemostatic effects of recombinant factor VIIa by clot wave form analysis. *Semin Hematol* 41 (Suppl 1) : 125-131, 2004.
- 91) Matsumoto T, Shima M, Takeyama M, Yoshida K, Tanaka I, Sakurai Y, Giles AR, Yoshioka A : The measurement of low levels of factor VIII or factor IX in hemophilia A and hemophilia B plasma by clot waveform analysis and thrombin generation assay. *J Thromb Haemost* 4 : 377-384, 2006.
- 92) Kyrle PA, Minar E, Hirschl M, Bialonczyk C, Stain M, Schneider B, Weltermann A, Speiser W, Lechner K, Eichinger S : High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 343 : 457-462, 2000.
- 93) Ewenstein BM, Takemoto C, Warrier I, Lusher J, Saidi P, Eisele J, Ettinger LJ, DiMichele D : Nephrotic syndrome as a complication of immune tolerance in hemophilia B. *Blood* 89 : 1115-1116, 1997.
- 94) Aledort LM : Comparative thrombotic event incidence after infusion of recombinant factor VIIa versus factor VIII inhibitor bypass activity. *J Thromb Haemost* 2 : 1700-1708, 2004.
- 95) 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 : 899-909, 2004.
- 96) Fukui H, Fujimura Y, Takahashi Y, Mikami S, Yoshioka A : Laboratory evidence of DIC under FEIBA treatment of a hemophilic patient with intracranial bleeding and high titer factor VIII inhibitor. *Thromb Res* 22 : 177-184, 1981.

第112回日本小児科学会学術集会  
会頭講演

血友病BのTranslational research  
—私の血友病診療と研究の軌跡—

奈良県立医科大学学長  
吉岡 章

要 旨

医学における Translational research とは、基礎医学的知識の集積や新知見が、臨床医学における疾患の病因・病態解明や診断・検査そして治療や予防に有機的に受け継がれること、また、その逆に、ある疾患の臨床的観察・所見の解析や正確な診断・適正な治療への要求が新しい基礎医学的理論や方法論を創出させること、と解釈される。この両者が双方向性に、かつ、繰り返し互いに行き来することで、一つの疾患や clinical entity が確立され、患者の care と cure に結びつき、医学・医療の真の発展をもたらすことになる。

血友病は古くて新しい病気であり、人類の歴史の中で幾つかの epoch making な episodes を社会に、また、医学界・医療界に投げかけて来た。我が国の血友病Bと凝固第IX因子（以下FIXと略す）の知見を中心に、私と奈良医大小児科の血友病Bに関する Translational research について解説する。

キーワード：血友病B, トランスレーショナルリサーチ, 第IX因子

1. 血友病B (Christmas病) の発見

J.C. Otto (1803) の10家系の調査報告以来、血友病 (hemophilia) は一つの疾患と考えられて来たが、1952年、英国の R. Biggs<sup>1)</sup>らと米国の PM Aggeler<sup>2)</sup>が新しい血友病を独立して診断し、それぞれ Christmas病 (患者名にちなんで) と PTC (plasma thromboplastin component) 欠乏症と報告した。その後、国際血栓止血学会 (ISTH) の委員会 (ICTH) によって、従来の古典的血友病は血友病A、新しいタイプは血友病Bと命名された。

同じ頃、当教室では関節出血を反復する兄弟例が入院した。この兄弟は従来から知られていた血友病患者と遺伝形式や出血症状は全く同様であったが、既知の血友病患者の全血や血漿との混合試験で延長する凝固時間を補正しあったこと、さらに、既知の血友病の凝固障害は正常ヒト BaSO<sub>4</sub> 吸着血漿の添加で補正されるのに対し、兄弟例は正常ヒト血清の添加で補正されることを独自の方法で証明し、我が国で初の血友病Bの報告となった (吉田邦男ら、1956)<sup>3)</sup>。ここに我が国の血友病に関する近代医学研究の幕が切って落とされた。

2. 凝固第IX因子 (FIX) の構造と機能相関

FIXの研究の歴史に沿って稿を進める。

1) FIXの純化

FIXは第II(プロトロンピン)、VIIおよびX因子と同様、ビタミンK依存性に肝細胞で合成される。これら4因子は、分子構造上の高い類似性から、各々の純化は極めて困難であったが、1975年以降、種々の方法により、FIXの高度の純化が可能になった。

著者は、ヒト血漿由来の血友病B治療製剤であるプロトロンピン複合体製剤を出発材料として、Heparin-Sepharose affinity chromatography 等による純化を試みた (血漿の約3,000倍) (Yoshioka, 1978)<sup>4)</sup>。さらに、Fujimuraら (1982)<sup>5)</sup>はこれに Preparative disc gel electrophoresis を導入して、我が国では初めて血漿の約12,000倍の純化物を得ることに成功した。

2) 抗FIXポリクローナル抗体の作製

ヒトFIXの純化の目的の一つは、抗FIX抗体の作製であった。血友病B患者の中には、同種抗体や異種抗体に対する中和能を有するいわゆる CRM<sup>+</sup> (Cross-reacting material positive) 病型の存在すること、また、抗FIX異種抗体は正常血漿FIXとの間にゲル内沈降線を形成することから、血友病B患者の中には第IX因子活性 (FIX:C) は極めて低いもののFIX抗原 (FIX:Ag) を一定量以上保有する、いわゆるFIX分子異常症の存在することも明らかとなった。

異種抗体の沈降性を利用してロケット免疫電気泳動法やカウンター免疫電気泳動法を用いたFIX抗原の