

厚生労働省科学研究費補助金
エイズ対策政策研究事業

HIV感染血友病患者の救急対応の課題解決のための研究

令和5年度 総括研究報告書
研究代表者 日笠 聡

令和6（2024）年3月

目次

研究要旨	3
序文	4
1. 救急医療機関・血友病診療施設における、緊急時薬剤発注に関する調査	
目的	5
方法	5
結果	5
考察	19
別添 アンケート調査票	22
2. 消防本部（救急隊）に対するアンケート調査 自由記載欄を含めた解析結果	
目的	33
方法	33
結果	34
考察	38
別添 アンケート調査票	44

研究要旨

1. 救急医療機関・血友病診療施設における、緊急時薬剤発注に関する調査

救急科専門医指定施設および血友病診療連携部録拠点病院・中核拠点病院合計566施設の薬剤部にアンケートを送付し、290施設から回答を得た（回収率51.2%）。

血友病・von Willebrand病（VWD）以外の止血機能異常症の止血治療に用いる製剤（プロトロンビン複合体製剤、フィブリノゲン製剤、第XIII因子製剤）は、いずれも半数以上の施設に在庫があった。一方、血友病・VWD治療製剤（第VIII、第IX因子製剤、バイパス製剤、von Willebrand因子含有製剤）、25～50%の施設にしか在庫がなく、特に非血友病拠点病院においてこれらの薬剤を在庫している施設は20%（以下）であった。すなわち、非血友病拠点病院に搬送された患者の大部分は、必要な薬剤による治療が受けられない状況となっている。

血友病・VWDの止血治療製剤の在庫がない理由には、「定期的に処方される患者がいらない」が最も多く、次いで「医師から在庫して欲しいとの依頼がない」であった。在庫の配置が難しい理由については、「高薬価であるため在庫のリスクが高い」、「返品できない、もしくは返品できないかもしれない」、「定期的に処方が出ない」がそれぞれ85～90%と同程度であった。

一部の製薬会社の薬剤には、緊急性を要する場合、休日や夜間等の業務時間外でも医療機関からメーカーが直接薬剤の注文を受け付け、卸から納品するシステムや、卸業者間で薬剤を融通し、納品するシステム等、発注可能となる時間を短縮できるシステムがあるが、これらについて知っている施設はいずれも3割程度であった。

2. 消防本部（救急隊）に対するアンケート調査 自由記載欄を含めた解析結果

2022年度に実施した救急隊に対する調査の結果について、自由記載欄の記述も含めて再解析した。

意思疎通ができない状態の患者を搬送する場合、多くの救急隊員は、患者の所持品の中から緊急時患者カードのような患者情報を記載した物がないか、何らかの形でチェックを試みているが、自由記載欄には「患者の所持品の確認作業は貴重品の紛失、盗難が疑われることがあるため、救急隊単独ではなかなか確認できない」との記載が多かった。

チェックしないと回答した救急隊の自由記載欄には、「まず身分証明書（免許証や保険証）を探すので、それが確認できればそれ以上は探さない」「お薬手帳は大きくて見つけやすいため、あれば確認する」といった記載が認められた。

緊急時患者カードが発見されない（患者情報が確認されない）場合は、治療薬のない救急医療機関に搬送されてしまう可能性があるため、適切な施設への搬送を促すためには、緊急時患者カード等を身分証明書あるいはお薬手帳とともに携帯するといった工夫によって、救急隊によるカードの発見率を向上させる必要があると考えられた。

序文

血友病等の止血機能異常症の出血治療には凝固因子製剤等が必要な場合があるが、心疾患、脳血管疾患、外傷といった救急搬送を必要とする合併症が生じた場合に、搬送先の施設ではこれらの薬剤が使用できなかったり、止血機能異常症の治療経験のある医師がいないことも多く、適切な治療ができなかった事例が報告されている。

令和3年度厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策政策研究事業）の「エイズ予防指針に基づく対策の評価と推進のための研究」では、止血機能異常症の救急診療をより適切に実施するための解決策の一つとして、患者の病状・治療を搬送施設に提示する緊急時患者カードを開発・作成し、患者および診療医に配布した。本研究は、これらの患者の救急搬送の各段階における現状を調査した上で問題点を抽出し、改善策を講じるための基礎資料を作成するとともに、緊急時患者カードのより有効な利用方法を患者や医療機関に向けて提案していくことを目的とする。

令和4年度は、止血機能異常症の救急診療体制について、救急搬送時、救急医療機関での初療時、血友病診療施設との連携や凝固因子製剤等の供給時についての現状と問題点について、アンケート調査を実施した。

この結果を踏まえ、令和5年度は、救急医療機関・血友病診療施設における緊急時の薬剤発注に関して、全国の救急科専門医指定施設および血友病診療施設に対し、アンケート調査を実施した。

本報告書では、このアンケート集計結果と、2022年度に実施した救急隊に対する調査結果の自由記載欄の記述を含めた再解析の結果について報告する。

厚生労働省 エイズ対策政策研究事業
HIV 感染血友病患者の救急対応の課題解決のための研究
研究代表者：兵庫医科大学 呼吸器・血液内科
日笠 聡

1. 救急医療機関・血友病診療施設における、緊急時薬剤発注に関する調査

目的：

血友病等の止血機能異常症では、出血時を中心とした緊急処置時に専門的治療や治療薬が必要であるが、2022年度の日本救急医学会救急科専門医指定施設（救急施設）551施設、血友病診療連携委員会ブロック拠点病院・地域中核病院（血友病拠点病院）97施設の医師に対するアンケート調査では、救急施設における止血異常症の診療経験や治療薬剤の在庫が一部の施設に限られることが確認された。

そこで本年度は、これらの製剤について、より正確な採用、在庫頻度と、採用、在庫が少ない理由、および緊急時の製剤の入手、流通に関する問題点等を把握するために、同施設の薬剤部に対して、アンケート調査を実施した。

方法：

全国の救急施設 551 施設、血友病拠点病院 97 施設、合計 566 施設（82 施設は重複）に対し添付のアンケートを送付し、郵送または WEB 入力により回答を回収した。一部の回答は血友病拠点病院と、そうではない救急施設（非血友病拠点病院）に分けて解析した。

結果：

合計 290 施設からの回答が得られた。（回収率：51.2%）

回答があった救急施設は 281 施設、血友病拠点病院は 64 施設で、55 施設は重複しており、非血友病拠点病院が 226 施設、非救急施設は 9 施設であった。

1. 止血機能異常症の止血治療に用いる製剤の採用・在庫

1-1-1. 血友病・von Willebrand 病以外¹の主に後天性凝固因子欠乏に用いる凝固因子製剤

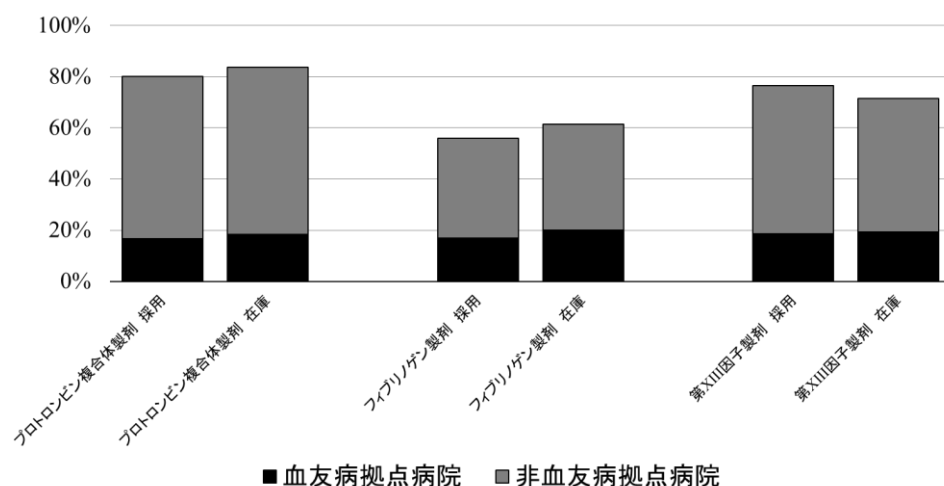


図 1. 後天性凝固因子欠乏に用いる凝固因子製剤 各製剤・各規格の採用・在庫 (n=290)

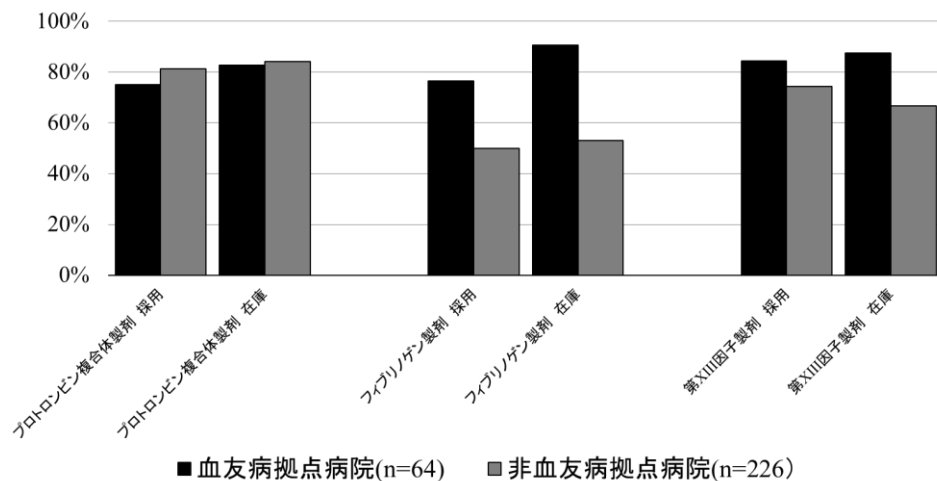


図 2. 後天性凝固因子欠乏に用いる凝固因子製剤 施設別各製剤の採用・在庫頻度

血友病・VWD 以外の（主として）後天性凝固異常症の治療に用いる製剤については、いずれも 60～80% の施設で採用・在庫がある。

血友病拠点病院と非血友病拠点病院での採用・在庫頻度の比較では、プロトロンビン複合体製剤は採用・在庫ともに頻度はほぼ同じ（採用：血友病拠点病院 75.0%、非血友病拠点病院 81.4%・在庫：血友病拠点病院 82.8%、非血友病拠点病院 84.1%）であったが、フィブリノゲン製剤は採用・在庫ともに血友病拠点病院が非血友病拠点病院よりも採用で 25%、在庫で 35%以上多く（採用：血友病拠点病院 76.6%、非血友病拠点病院 50.0%・在庫：血友病拠点病院 90.6%、非血友病拠点病院 53.1%）、第 XIII 因子製剤は血友病拠点病院が非血友病拠点病院よりも採用で 10%、在庫で 20%程度多かった（採用：血友病拠点病院 84.4%、非血友病拠点病院 74.3%・在庫：血友病拠点病院 87.5%、非血友病拠点病院 66.8%）。

1-1-2. 止血機能異常症の止血治療に用いる製剤（血友病・von Willebrand 病治療製剤）

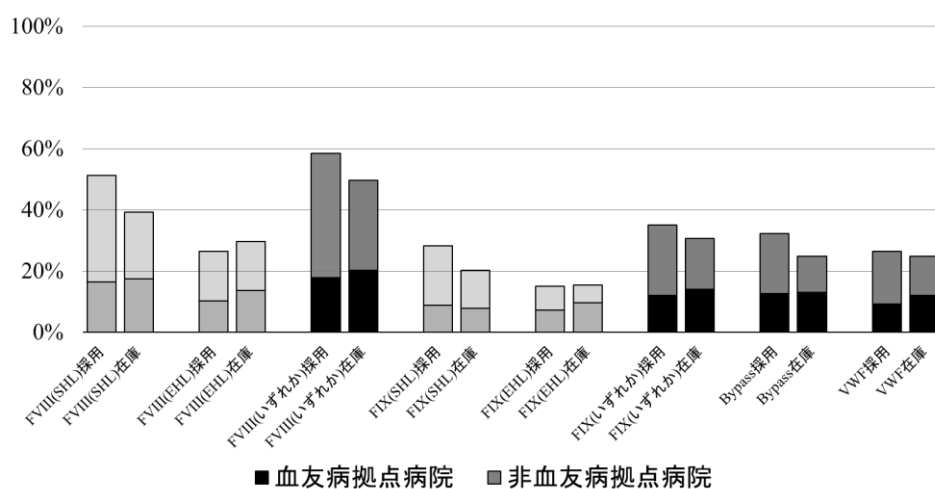


図 3. 血友病・VWD 治療製剤の採用・在庫施設 (n=290)

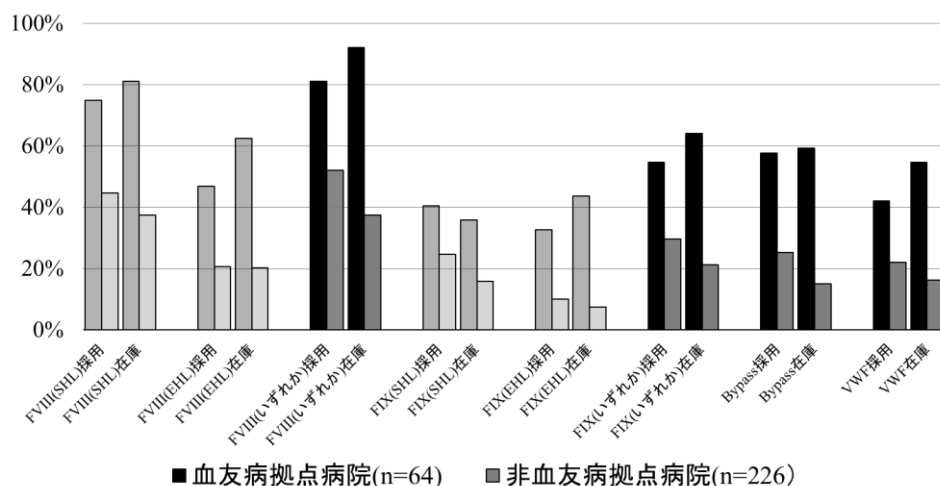


図 4. 血友病・VWD 治療製剤の採用・在庫施設 施設別各製剤の採用・在庫頻度

一方、血友病・VWD 治療製剤の採用・在庫のある施設は、第 VIII 因子（FVIII）製剤が採用 58.6%、在庫 49.7%、第 IX 因子（FIX）製剤が採用 35.2%、在庫 30.7%、バイパス止血（Bypass）製剤が採用 32.4%、在庫 24.8%、von Willebrand 因子含有（VWF）製剤が採用 42.2%、在庫 24.8%であった。

血友病拠点病院と非血友病拠点病院での採用・在庫頻度の比較では、いずれの製剤も血友病拠点病院と非血友病拠点病院の間に大きな差があり、FVIII 製剤は採用：血友病拠点病院 81.3%、非血友病拠点病院 52.2%・在庫：血友病拠点病院 92.2%、非血友病拠点病院 37.6%、FIX 製剤は採用：血友病拠点病院 54.7%、非血友病拠点病院 29.6%・在庫：血友病拠点病院 64.1%、非血友病拠点病院 21.2%、Bypass 製剤は採用：血友病拠点病院 57.8%、非血友病拠点病院 25.2%・在庫：血友病拠点病院 59.4%、非血友病拠点病院 15.0%、VWF 製剤は採用：血友病拠点病院 42.2%、非血友病拠点病院 22.1%・在庫：血友病拠点病院 54.7%、非血友病拠点病院 16.4%であった。

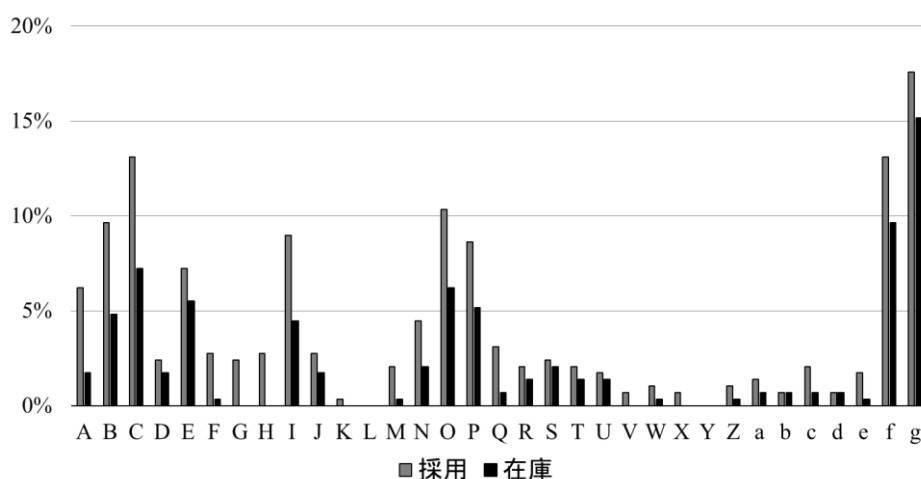


図 5. FVIII（SHL）製剤の各製剤・各規格の採用・在庫施設（n=290）

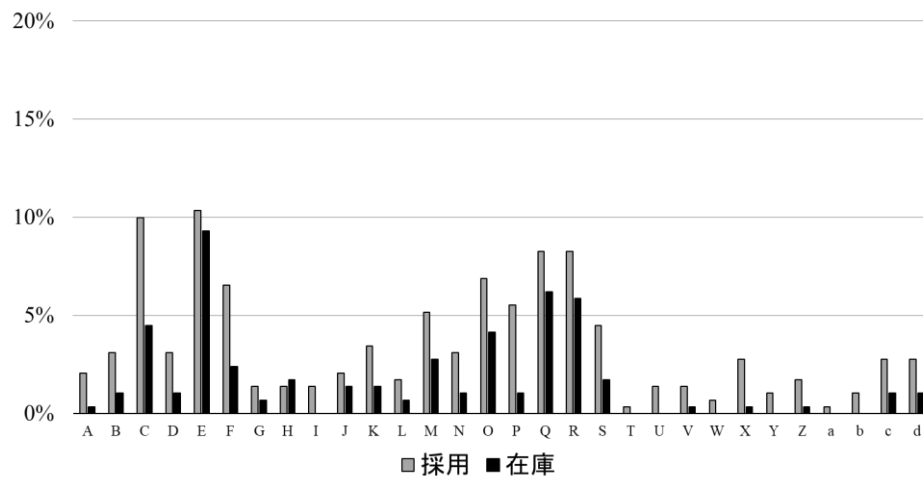


図 6. FVIII (EHL) 製剤の各製剤・各規格の採用・在庫施設 (n=290)

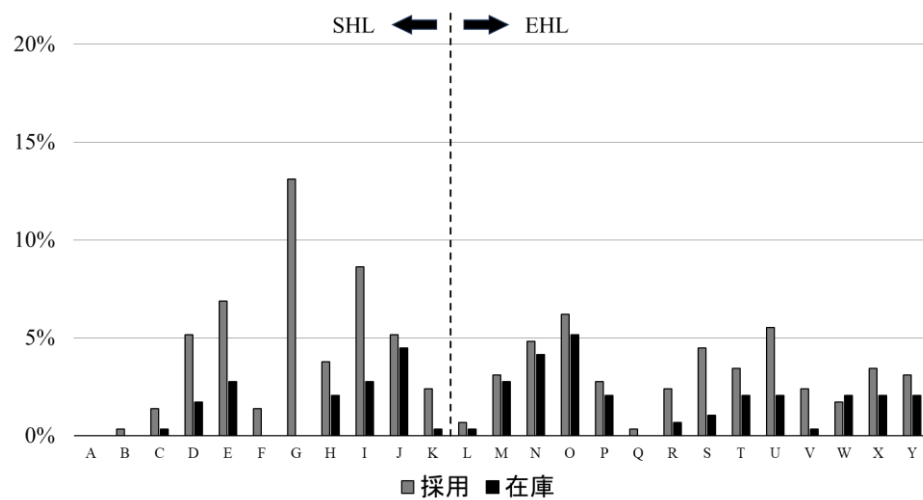


図 7. FIX (SHL・EHL) 製剤の各製剤・各規格の採用・在庫施設 (n=290)

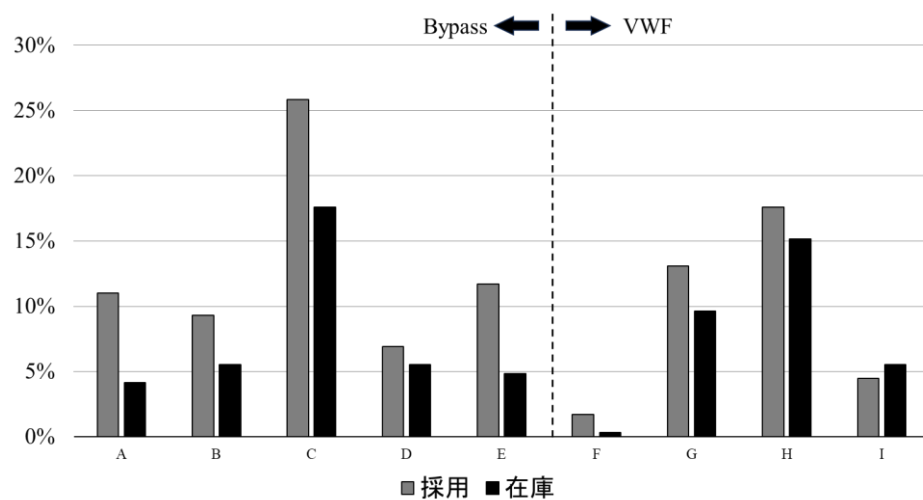


図 8. Bypass 製剤・VWF 製剤の各製剤・各規格の採用・在庫施設 (n=290)

血友病・VWD 治療製剤には多数の種類、規格があり、今回調査した 2023 年 10 月時点で、FVIII 製剤は、半減期標準型（SHL）7 種類 33 規格、半減期延長型（EHL）5 種類 30 規格、合計 12 種類 63 規格、FIX 製剤は、半減期標準型（SHL）4 種類 11 規格、半減期延長型（EHL）3 種類 14 規格、合計 7 種類 25 規格、Bypass 製剤は 3 種類 5 規格、VWF 製剤は 2 種類 4 規格であった。

このため、各施設における各製剤・各規格の採用、在庫は広く分散しており、特定の製剤の特定の規格を採用、在庫している施設は、大部分が 10%以下であった。

1-2. 血友病・von Willebrand 病治療製剤の在庫がない理由（複数回答可）。

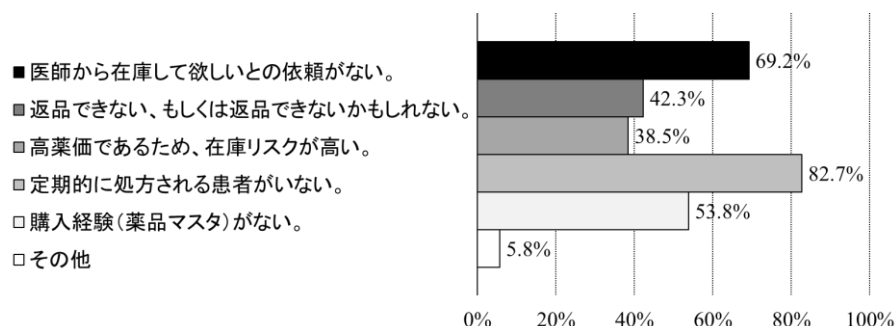


図 9. 血友病・von Willebrand 病治療製剤の在庫がない理由（n=52 複数回答）

血友病・von Willebrand 病治療製剤の在庫がない理由（複数回答）については、「定期的に処方される患者がいらない」を挙げた施設が最も多く（82.7%）、次いで「医師から在庫して欲しいとの依頼がない」（69.2%）、「購入経験がない」（53.8%）を挙げた施設が多かった。

1-3. 医師から緊急対応用の血友病・von Willebrand 病治療製剤について在庫の配置依頼があった場合の対応可否

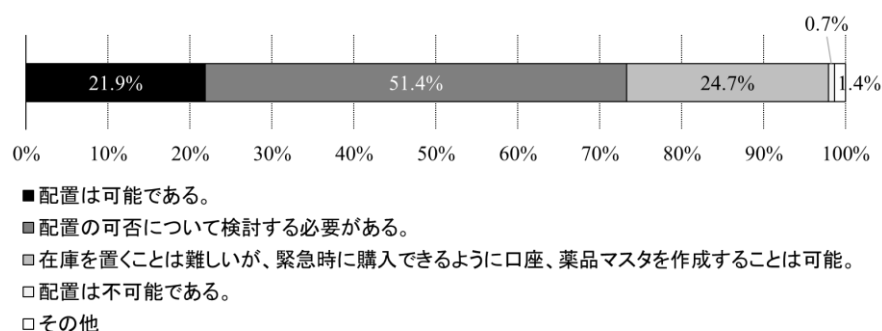


図 10. 医師から緊急対応用の血友病・von Willebrand 病治療製剤の在庫配置依頼があった場合の対応可否（n=288）

73.3%の施設では、医師からの要望があれば、血友病・von Willebrand 病治療製剤を（一部検討の上）配置が可能であり、97.9%の施設では緊急時に購入することが可能であった。

1-4. 緊急対応用の在庫の配置について、その可否の決定に関わる担当者（複数回答可）

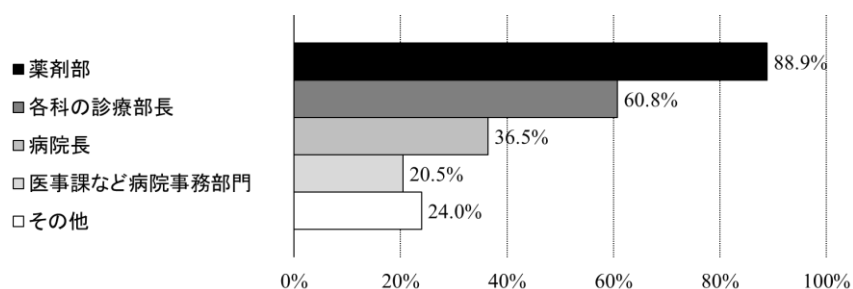


図 11. 緊急対応用の在庫の配置についての決定に関わる担当
(n=288 複数回答)

緊急対応用の在庫の配置についての決定に関わる担当（複数回答）は薬剤部が 88.9%、ついで診療部長が 60.8%であった。その他の自由記載欄には、薬事委員会、薬事審議（委員）会、薬剤管理委員会等の委員会を挙げた施設が 43 施設（14.9%）あった。

1-5. 緊急対応用の血友病・von Willebrand 病治療製剤について在庫の配置が難しい理由

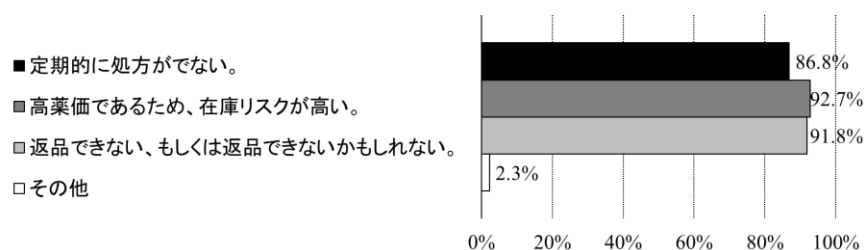


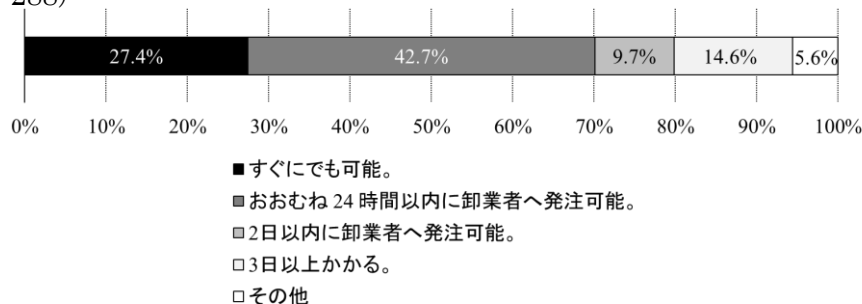
図 12. 緊急対応用の血友病・von Willebrand 病治療製剤の在庫配置が難しい理由
(n=220 複数回答)

緊急対応用の血友病・von Willebrand 病治療製剤の在庫配置が難しい理由（複数回答）は、「高価であるため、在庫リスクが高い」「返品できない、もしくは返品できないかもしれない」「定期的に処方が出ない」を挙げた施設がいずれも 90%前後で、その他の理由はほとんど記載がなかった。

2. 未採用の血友病・von Willebrand 病治療薬の緊急購入について

2-1. 未採用の血友病・von Willebrand 病治療薬の発注可能となる日数

日勤帯 (n=288)



夜勤帯 (n=286)

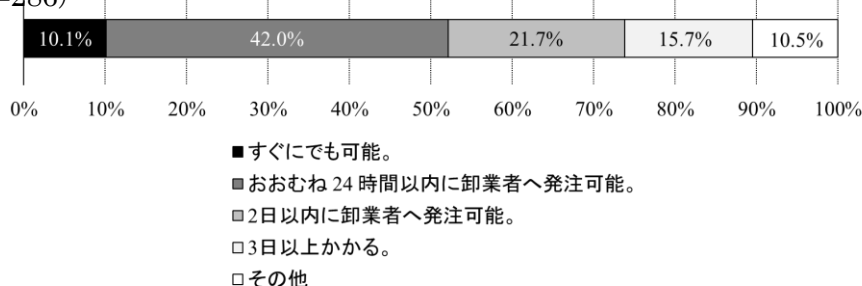


図 13. 未採用の血友病・von Willebrand 病治療薬の発注可能となる日数

未採用の血友病・von Willebrand 病治療薬の発注可能となる日数は、日勤帯であれば 70.1%、夜勤帯でも 52.1%の施設が 24 時間以内に発注可能であるが、その他の自由記載欄には、院内の手続き、あるいは卸の在庫の有無、依頼曜日、過去の購入歴などによって、日数が左右されとの記載が見られた。特に卸に在庫については、在庫があれば 24 時間以内に入手できるが、在庫がなければ 7 日程度必要との記載が見られた。

2-2. 卸業者へ発注可能となるまでに時間を要する理由（複数回答可）。

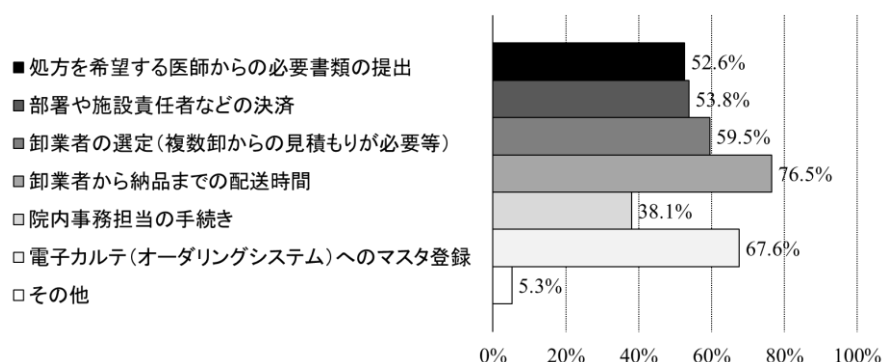


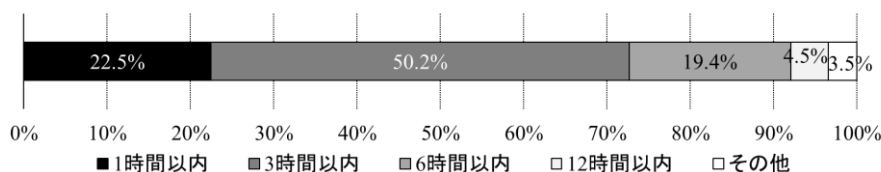
図 14. 発注可能になるまでに時間を要する理由 (n=247 複数回答)

卸業者へ発注可能となるまでに時間を要する理由（複数回答）については、卸業者から納品までの配送時間が最も多く、電子カルテへのマスタ登録、卸業者の選定、責任者の決裁、処方希望医師からの書類提出な

ど院内の手続きを挙げる施設も半数以上あった。

2-3. 普段薬剤を納品している卸業者の支店に在庫がある場合、急配にかかる時間

日勤帯 (n=289)



夜勤帯 (n=285)

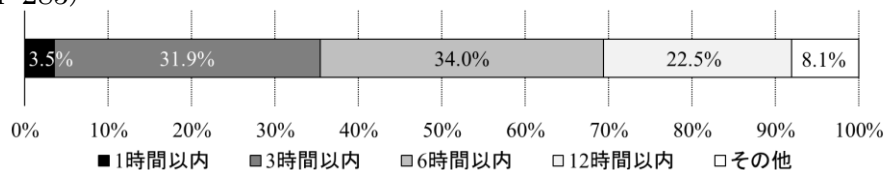


図 15. 卸業者の支店に在庫がある場合の急配にかかる時間

普段薬剤を納品している（取引のある）卸業者の支店に在庫がある場合、急配にかかる時間は日勤帯では72.7%が3時間以内、夜勤帯でも69.4%が6時間以内に急配が可能であった。

3. 血友病・von Willebrand 病治療薬の流通について

3-1. 緊急時に卸から直接納品するシステムの認知

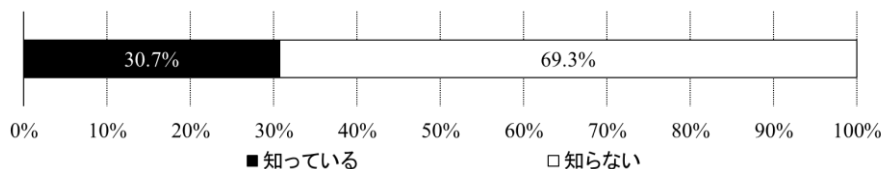


図 16. 緊急時に卸から直接納品するシステムの認知 (n=290)

血友病治療に使用する以下の凝固因子製剤に関しては、夜間や休日などの業務時間外でも、下記の製剤はメーカーに直接発注することで薬剤が供給される場合がある。

バイパス止血製剤

・ノボセブン HI 静注用シリンジ[®]（ノボ ノルディスクファーマ）

ノボケア相談室

月曜日から金曜日（祝日・会社休日を除く）

TEL : 0120-180363

夜間及び土日・祝日・会社休日

TEL : 0120-359516

これについて知っていた施設は 30.7%であり、多くの施設では認知されていないことが確認された。

3-2,3 直接納品するシステムを用いた発注の可否と、それを利用した場合に卸業者へ発注可能となる時間は短縮されるか

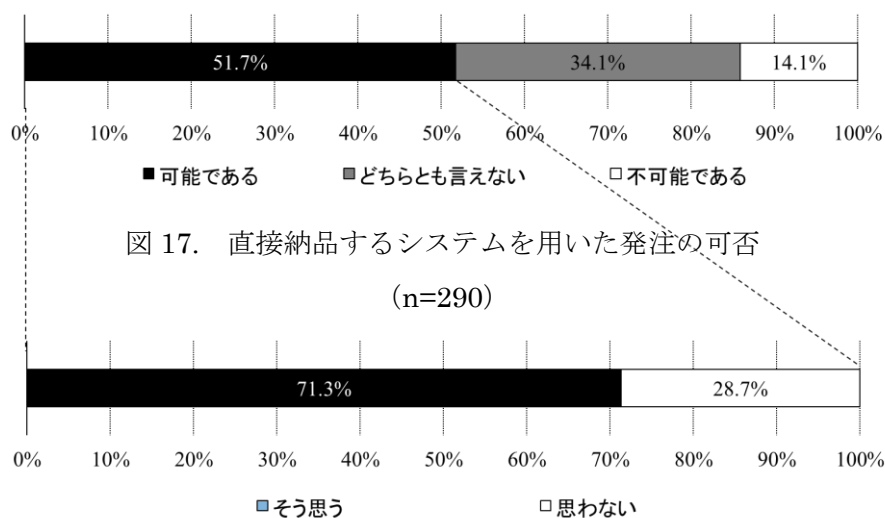


図 17. 直接納品するシステムを用いた発注の可否
(n=290)

図 18. 直接納品するシステムを用いた場合、
卸業者へ発注可能となる時間は短縮されると思うか
(n=150)

この直接納品するシステムを利用した発注が「可能」と回答した施設は 51.7%（150 施設）で、34.1%（99 施設）は「どちらとも言えない」、14.1%（41 施設）は「不可能」であった。

「どちらとも言えない」と回答した 99 施設におけるその理由（n=94、複数回答）は、35.1%（33 施設）が判断不可・困難、30.9%（29 施設）が本システムについて不明な点がある、18.1%（17 施設）が契約・卸関連の問題、16.0%（15 施設）が要検討・確認・承認であった。

本システムの利用が「可能」と回答した 150 施設のうち、107 施設（71.3%）は、これを利用した場合、「卸業者へ発注可能となる時間は短縮されると思う」と回答したが、28.7%（43 施設）はそう思わないと回答した。

「発注時間は短縮されないと思う」と回答した 43 施設におけるその理由（n=43、複数回答）は、書類手続き、委員会などの承認、マスタ登録など院内の要因を挙げた施設が 37.2%（16 施設）、卸の在庫、病院の地理的要因など院外の要因を挙げた施設が 37.2%（16 施設）であった。

3-4. 卸業者間で薬剤を融通し、納品するシステムの認知

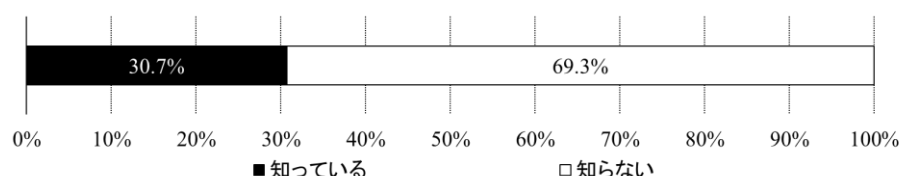


図 19. 卸業者間で薬剤を融通し、納品するシステムの認知 (n=290)

また、以下の凝固因子製剤に関しては、卸業者間で薬剤を融通し、納品するシステム（薬剤の在庫拠点を特定の卸業者に委託し、他の卸業者から依頼があった場合は、そこから製剤を提供するシステム等）があり、下記の医薬品卸売業者に発注することで薬剤が供給される場合がある。

第 VIII 因子製剤

- ・スーイック[®]（藤本製薬）
各スズケングループ担当支店に問い合わせ
- ・エイフスチラ[®]（CSL ベーリング）
北海道：(株)モロオ、九州：富田薬品(株)、その他の地域：アルフレッサ グループ
会社に問い合わせ
- ・アドベイト静注用キット[®]（250 単位のみ 武田薬品工業）
メディパルグループに取引のある病院
平日 8:00～17:00：SPLine 株式会社 TEL：03-3562-8300
平日 17:00～翌 8:00 土・日・祝 24 時間：コールセンター TEL：0120-435-195

第 IX 因子製剤

- ・イデルビオン[®]（CSL ベーリング）
北海道：(株)モロオ、九州：富田薬品(株)、その他の地域：アルフレッサ グループ
会社に問い合わせ

バイパス止血製剤

- ・ファイバ静注用 1000[®]（武田薬品工業）
メディパルグループに取引のある病院
平日 8:00～17:00：SPLine 株式会社 TEL：03-3517-5508
平日 17:00～翌 8:00 土・日・祝 24 時間：コールセンター TEL：0120-185-268
Takeda Medical Site：<https://www.takedamed.com/page.jsp?id=1048449>
- ・バイクロット[®]（KM バイオロジクス）
各スズケングループ担当支店に問い合わせ

これについて知っていた施設も 30.7%であり、多くの施設では認知されていないことが確認された。

3-5,6. 卸業者間で薬剤を融通し、納品するシステムを用いた発注の可否と、それを利用した場合に卸業者へ発注可能となる時間は短縮されるか

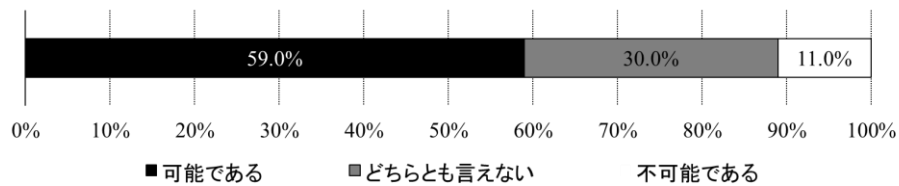


図 20. 卸業者間で薬剤を融通し納品するシステムを用いた発注の可否 (n=290)

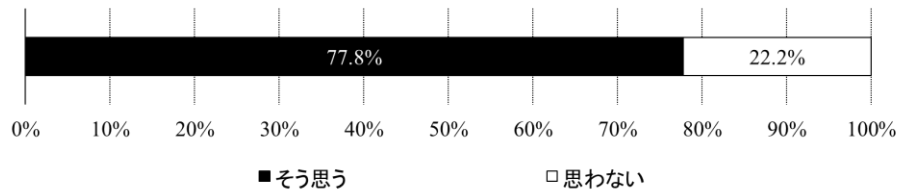


図 21. 卸業者間で薬剤を融通し納品するシステムを用いた場合、
卸業者へ発注可能となる時間は短縮されると思うか (n=172)

この卸業者間で薬剤を融通し納品するシステムを利用した発注が「可能」と回答した施設は 59.0% (171 施設) で、30.0% (87 施設) は「どちらとも言えない」、11.0% (32 施設) は「不可能」であった。

「どちらとも言えない」と回答した 87 施設におけるその理由 (n=86、複数回答) は、37.2% (32 施設) が本システムについて不明な点がある、24.4% (21 施設) が要検討・確認・承認、24.4% (21 施設) が契約・卸関連の問題、11.6% (10 施設) が判断不可・困難であった。

本システムの利用が「可能」と回答した 171 施設のうち、133 施設 (77.8%) は、これを利用した場合、「卸業者へ発注可能となる時間は短縮されると思う」と回答したが、22.2% (38 施設) はそう思わないと回答した。

「発注時間は短縮されないと思う」と回答した 38 施設におけるその理由 (n=38、複数回答) は、書類手続き、委員会などの承認、マスタ登録など院内の要因を挙げた施設が 52.6% (20 施設)、卸の在庫、病院の地理的要因など院外の要因を挙げた施設が 23.6% (9 施設) であった。

3-7. 小型の低温搬送装置を病院や薬局に配置し、新しいロットの製剤を常に配備してもらえるシステムの認知

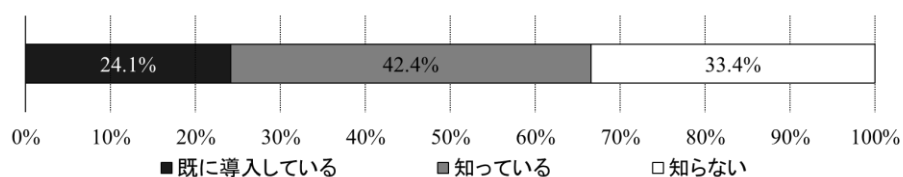


図 22. 小型の低温搬送装置を病院や薬局に配置し、新しいロットの製剤を常に配備してもらえるシステムの認知 (n=290)

一部の製薬メーカーや卸業者は、小型の低温搬送装置を病院や薬局に配置し、新しいロットの製剤を常に配備してもらえるシステム（例：ノボ ノルディスク ファーマ株式会社のサルム、株式会社スズケンのカュービクス、アルフレッサ株式会社のノヴァム等）を提供しており、これを導入すると使用期限が近づいた製剤を定期的に入れ替えてもらえるため、使用しなかった薬剤の廃棄はなくなるが、「既導入済み」あるいは「知っている」と回答した施設が 66.5%であり、これについては、比較的多くの施設に認知されている。

3-8,9. 新しいロットの製剤を常に配備してもらえるシステムを導入して、常に院内に血友病治療薬を配備することの可否と、その導入を検討しようと思うか

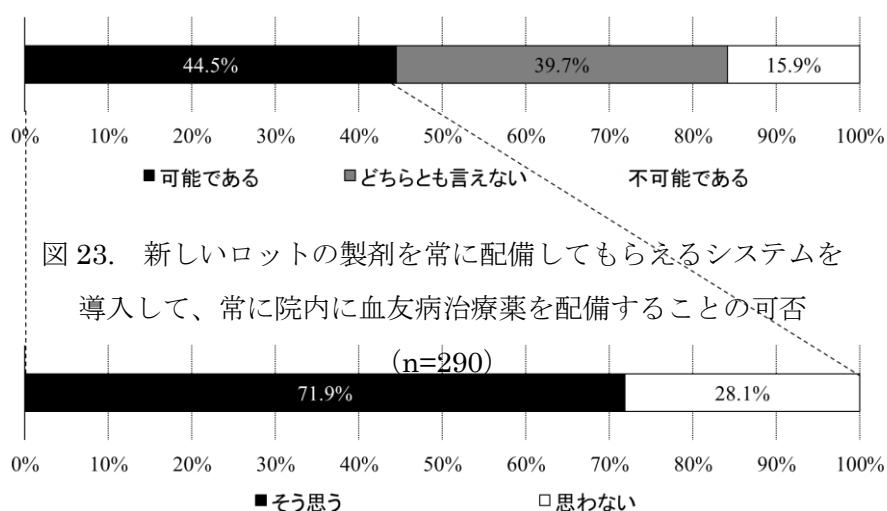


図 23. 新しいロットの製剤を常に配備してもらえるシステムを導入して、常に院内に血友病治療薬を配備することの可否 (n=290)

図 24. 新しいロットの製剤を常に配備してもらえるシステムの導入を検討しようと思うか (n=128)

本システムを利用して製剤を配備することが「可能」と回答した施設は 44.5%（129 施設）で、「どちらとも言えない」が 39.7%（115 施設）、「不可能」は 15.9%（46 施設）であった。

「どちらとも言えない」と回答した 115 施設におけるその理由（n=115、複数回答）は、24.3%（28 施設）が設置スペース・電源等の問題、20.9%（24 施設）がコスト、16.5%（19 施設）が要検討・確認・承認、13.0%（15 施設）が実績・前例・需要がない、7.0%（8 施設）が契約・卸の問題、5.2%（6 施設）が在庫管理の問題、4.3%（5 施設）が不明な点がある、同じく 4.3%（5 施設）薬品・品目の問題であった。

本システムを利用して製剤を配備することが「可能」と回答した 44.5%（129 施設）のうち、92 施設（71.3%）は導入を「検討しようと思う」と回答したが、36 施設（27.9%）は「検討しようと思わない」と回答した。

「検討しようと思わない」と回答した 36 施設におけるその理由（n=35、複数回答）は、55.6%（20 施設）が需要がない、設置スペース・電源等の問題が 14.3%（5 施設）、コストが 11.8%（4 施設）であった。

4. 医薬品卸業者について

4-1. 購入契約を行っている医薬品卸業の数

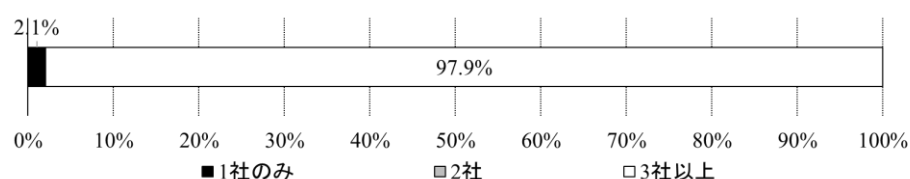


図 25. 施設で購入契約を行っている医薬品卸業者の数（n=289）

医薬品の購入契約を行っている医薬品卸業者はほとんどの施設で 3 社以上であった。

4-2. 緊急購入が必要な薬剤が、購入契約を行っていない医薬品卸業者の取り扱いの場合の対応

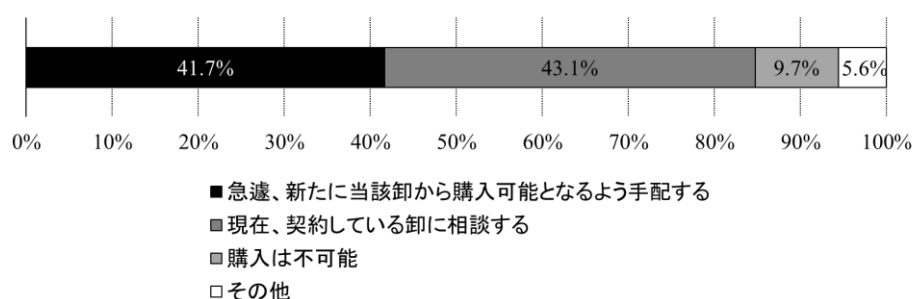


図 26. 緊急購入が必要な薬剤が、購入契約を行っていない
医薬品卸業者の取り扱いの場合の対応（n=288）

緊急購入が必要な薬剤が、購入契約を行っていない医薬品卸業者の取り扱いの場合、41.3%の施設が「急遽、新たに当該卸から購入可能となるよう手配する」で、43.1%の施設は「現在、契約している卸に相談する」であった。一部（5.6%）は契約していない卸業者からの購入は不可能あった。

5. 救急担当薬剤師、血友病・von Willebrand 病関連の研修会受講について

5-1. 救急担当の薬剤師がいるか

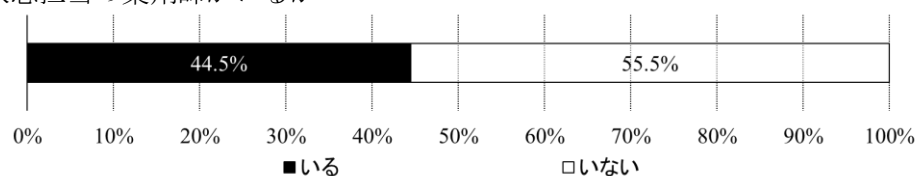


図 27. 救急担当の薬剤師がいるか (n=290)

救急担当の薬剤師については、44.5%の施設で「いる」、55.5%の施設は「いない」であった。

5-2. 薬剤部（科）内で2年以内に血友病・von Willebrand 病の講習会、勉強会を受講された薬剤師はいるか

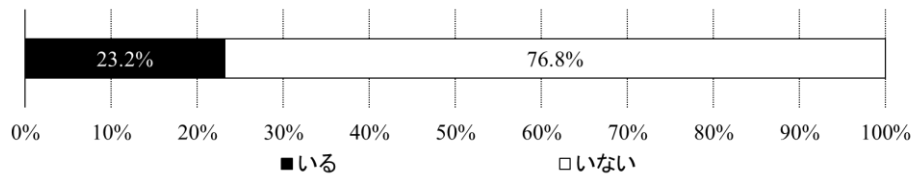


図 28. 薬剤部（科）内で2年以内に血友病・von Willebrand 病の講習会、勉強会を受講された薬剤師はいるか (n=290)

過去2年以内に薬剤部（科）内で2年以内に血友病・von Willebrand 病に関する講習会、勉強会を受講された薬剤師は、23.2%の施設で「いる」、76.8%の施設は「いない」であった。

5-3. 講習会への参加希望

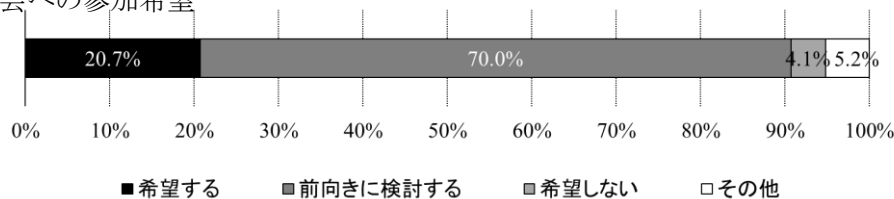


図 29. 講習会への参加希望 (n=290)

条件が合えば、血友病・von Willebrand 病に関する講習会に参加を希望するか、については、20.7%の施設が「希望する」、70.0%の施設が「前向きに検討する」であった。

6. 輸血製剤の取り扱いの有無

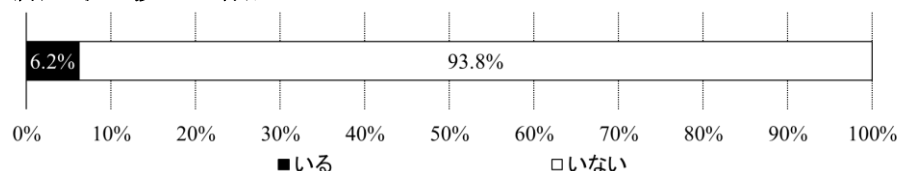


図 30. 輸血製剤を取り扱っているか

(n=290)

薬剤部で輸血製剤を扱っている施設は 6.2%であった。

考察

本研究班では、2022 年に全国の救急施設の救急担当医および血友病拠点病院の血友病診療医に対して、それぞれ別々にアンケート調査を実施したが、血友病拠点病院の多くが救急施設と重複しており、非血友病拠点病院の救急施設における状況が不明であった。

そこで、今回は救急施設および血友病拠点病院の薬剤部宛にアンケート調査を実施し、血友病拠点病院と非血友病拠点病院における状況の違いを把握するとともに、より正確な薬剤の採用・在庫状況を調査することとした。また、血友病や von Willebrand 病の治療に用いる凝固因子製剤の採用、在庫、緊急時の入手、流通に関してもアンケート調査を実施した。

後天性凝固因子欠乏に用いる凝固因子製剤は比較的在庫が多く、血友病拠点病院、非血友病拠点病院に関わらず、半数以上在庫があり、一部は FFP やビタミン K などでも代用可能である。しかしながら、血友病、VWD 治療薬は特に非血友病拠点病院では在庫が少なく、最も多い FVIII 製剤でも 37.6%の施設にしか在庫がない。さらに FIX 製剤、Bypass 製剤、VWF 製剤は 20%前後あるいはそれ以下の施設にしか在庫がない。現状では、凝固因子製剤による治療が必要な止血機能異常症の患者が、心疾患、脳血管疾患、外傷といった合併症により非血友病拠点病院に搬送された場合、凝固因子製剤がすぐには使用できず、止血治療、あるいは手術治療が適切に実施できない可能性がかなり高いと考えられる。今回の調査からも、2022 年度の調査結果と同様、血友病、VWD の患者は緊急時に、血友病拠点病院でスムーズに対応してもらえるよう、平時に一度は血友病拠点病院を受診しておくことの重要性が、改めて確認された。

凝固因子製剤は高額である上、保存条件が厳しく（病院においては通常冷所保存）、当面使用する予定のない（使用頻度が極めて少ない）製剤を院内に在庫しておくことは極めて困難である。さらに、凝固因子製剤には多数の種類・規格があるため、卸であっても複数、多規格の製剤を在庫しておくことは困難である。卸に在庫のないものはメーカーからの取り寄せになるが、通常は週に一度程度しか配送がないため、緊急発注しても病院への入荷は非常に遅くなる場合がある。搬送先の施設に製剤の在庫がない場合の現実的な対応策としては、（在宅自己注射を実施中の患者に限り、）自宅に保存されている凝固因子製剤を搬送先の病院に持ち込んで使用するのが、最も迅速に止血治療を開始できる方法であると考えられ、まずはこれを周知、啓発していく必要があると考えられる。

非血友病拠点病院におけるこれらの状況を改善するためには、各製剤 1 種類、1 規格で良いから院内の手続きを行い、マスタ登録しておく、（卸に在庫があれば）より早く薬剤が入手できるようになると考えら

れる。これによって病院薬剤師に対して緊急時の代替薬剤の周知もしやすくなる。この場合、その地域の病院がそれぞれバラバラにマスタ登録をする薬剤を決定してしまうと、卸の在庫リスクが上がるため、緊急時に使用する製剤は、ある程度（例えば FVIII、FIX、VWF 製剤については国産製剤を 1 種類、規格は 1000 単位のみ、Bypass 製剤は併用薬剤の関係で遺伝子組換え活性化第 VII 因子製剤、規格は 5mg に）統一しておく方が、流通が良くなると考えられる。

一方、血友病拠点病院では、非血友病拠点病院よりは遙かに在庫頻度が高く、治療経験のある医師がいる可能性も高くなると推測されることから、血友病、VWD の患者は血友病拠点病院に搬送するシステムを構築する方が、適切な治療が実施できる可能性は高いと考えられる。ただし、FVIII 製剤は 92.2%の施設に在庫があるものの、FIX 製剤、Bypass 製剤、VWF 製剤は 60%前後あるいはそれ以下しか在庫がないため、これについても何らかの対策が必要と考えられる。これについてはメーカーに直接発注できるシステム、卸業者間で薬剤を融通し、納品するシステムの周知や、小型の低温搬送装置を病院や薬局に配置し、新しいロットの製剤を常に配備してもらえるシステムの導入を検討いただくことで、迅速な製剤使用が可能となると考えられる。

また、止血治療は普段患者が使っている製剤の同種、同効薬剤でも十分可能であるが、多く病院の薬剤師や卸の職員は、凝固因子製剤を扱う頻度が少なく、同種、同効薬剤には何があるのかを把握することも難しい。このため、特定の製剤の在庫を尋ねられた際、その製剤の（その規格の）在庫は確認できても、同じ因子を含む他の製剤の在庫があるかどうか、即答できないことが多い。依頼する医師、および依頼を受ける薬剤師、卸の職員に対して、代替の治療薬の在庫が簡単に調べることができる工夫があれば、より早く止血治療を開始できる症例もあると考えられる。

将来的には、室温保存の可能な製剤が開発されれば、在庫管理が大幅に改善されると考えられる。既に在宅自己注射の適応のある凝固因子製剤の多くは、家庭での室温保存が一定期間可能となっており、長期間の室温保存が可能な薬剤が、院内でも室温保存可能となれば在庫のハードルは下がると考えられる。

最後に、薬剤部（科）内で 2 年以内に血友病・von Willebrand 病の講習会、勉強会を受講された薬剤師は一部に限られるが、血友病・von Willebrand 病に関する講習会などがあれば、条件さえ合えば、多くの施設が参加を「希望する」または「前向きに検討する」と回答している。これらの疾患と治療製剤について、救急医療体制の問題点、院内に在庫がないときの対処方法、代替薬剤、院内配置に関する工夫などについて、薬剤師向けに講習会を開催することにより、緊急時の製剤供給が少しは改善するかもしれない。

まとめ

希少疾患の救急医療は、その疾患に詳しい医療スタッフも少なく、治療薬剤を在庫している施設も少ない。全ての施設において、全ての希少疾患に十分対応できる体制を構築しようとするのは現実的ではないため、血友病拠点病院、非血友病拠点病院それぞれに効率的な対策を実施し、患者の搬送体制も工夫することで、より多くの患者に適切な治療ができるように改善していく必要があると考えられる。

厚生労働行政推進調査事業費補助金

「HIV 感染血友病患者の救急対応の課題解決のための研究」班

止血機能異常症患者の救急対応時の薬剤供給と薬剤師の関わりに関するアンケート調査

1. 止血機能異常症の止血治療に用いる製剤についてお伺いします。

1-1. 下表に示す止血機能異常症の止血治療に用いる製剤(血友病・von Willebrand 病関連の有無別)の採用の有無およびその分類と採用規格、常時在庫がある場合は数についてご記載ください。

1-1-1. 止血機能異常症の止血治療に用いる製剤 (血友病・von Willebrand 病以外)

採用； 1.有り 2.無し

「1.有り」と回答された場合にお答えください

採用されている製剤がありましたら、下記の採用区分のいずれかに○をつけ、常時在庫量をご記載下さい。

製 剤 名	規 格	採 用 区 分	在 庫 量
ケイセントラ静注用	500	採用・患者限定・未採用	V
	1000	採用・患者限定・未採用	V
ノボサーティーン静注用		採用・患者限定・未採用	V
フィブリノゲン HT 静注用		採用・患者限定・未採用	V
フィブログアミン P 静注用		採用・患者限定・未採用	V

1-1-2. 止血機能異常症の止血治療に用いる製剤（血友病・von Willebrand 病治療製剤）

採用； 1.有り 2.無し.

「1.有り」と回答された場合にお答えください

採用されている製剤がありましたら、下記の採用区分のいずれかに○をつけ、常時在庫量をご記載下さい。

製 剤 名	規 格	採 用 区 分	在 庫 量
アドベイト静注用キット	250	採用・患者限定・未採用	V
	500	採用・患者限定・未採用	V
	1000	採用・患者限定・未採用	V
	1500	採用・患者限定・未採用	V
	2000	採用・患者限定・未採用	V
	3000	採用・患者限定・未採用	V
アディノベイト静注用キット	250	採用・患者限定・未採用	V
	500	採用・患者限定・未採用	V
	1000	採用・患者限定・未採用	V
	1500	採用・患者限定・未採用	V
	2000	採用・患者限定・未採用	V
	3000	採用・患者限定・未採用	V
イスパロクト静注用	500	採用・患者限定・未採用	V
	1000	採用・患者限定・未採用	V
	1500	採用・患者限定・未採用	V
	2000	採用・患者限定・未採用	V
	3000	採用・患者限定・未採用	V
イデルビオン静注用	250	採用・患者限定・未採用	V
	500	採用・患者限定・未採用	V
	1000	採用・患者限定・未採用	V
	2000	採用・患者限定・未採用	V
	3500	採用・患者限定・未採用	V
イロクテイト静注用	250	採用・患者限定・未採用	V
	500	採用・患者限定・未採用	V
	750	採用・患者限定・未採用	V
	1000	採用・患者限定・未採用	V
	1500	採用・患者限定・未採用	V
	2000	採用・患者限定・未採用	V
	3000	採用・患者限定・未採用	V
	4000	採用・患者限定・未採用	V

製 剤 名	規 格	採 用 区 分	在 庫 量
エイフスチラ静注用	250	採用・患者限定・未採用	V
	500	採用・患者限定・未採用	V
	1000	採用・患者限定・未採用	V
	1500	採用・患者限定・未採用	V

	2000	採用・患者限定・未採用	V
	2500	採用・患者限定・未採用	V
	3000	採用・患者限定・未採用	V
オルプロリクス静注用	250	採用・患者限定・未採用	V
	500	採用・患者限定・未採用	V
	1000	採用・患者限定・未採用	V
	2000	採用・患者限定・未採用	V
	3000	採用・患者限定・未採用	V
	4000	採用・患者限定・未採用	V
クリスマシンM静注用	400 単位	採用・患者限定・未採用	V
	1000 単位	採用・患者限定・未採用	V
クロスエイト MC 静注用	250 単位	採用・患者限定・未採用	V
	500 単位	採用・患者限定・未採用	V
	1000 単位	採用・患者限定・未採用	V
	2000 単位	採用・患者限定・未採用	V
	3000 単位	採用・患者限定・未採用	V
コンコエイト-HT		採用・患者限定・未採用	V
コバールトリイ静注用	250	採用・患者限定・未採用	V
	500	採用・患者限定・未採用	V
	1000	採用・患者限定・未採用	V
	2000	採用・患者限定・未採用	V
	3000	採用・患者限定・未採用	V
コンファクト F 静注用	250 単位	採用・患者限定・未採用	V
	500 単位	採用・患者限定・未採用	V
	1000 単位	採用・患者限定・未採用	V
ジビィ 静注用	500	採用・患者限定・未採用	V
	1000	採用・患者限定・未採用	V
	2000	採用・患者限定・未採用	V
	3000	採用・患者限定・未採用	V

製 剤 名	規 格	採用 区 分	在 庫 量
ヌーイック 静注用	250	採用・患者限定・未採用	V
	500	採用・患者限定・未採用	V
	1000	採用・患者限定・未採用	V
	2000	採用・患者限定・未採用	V
	2500	採用・患者限定・未採用	V
	3000	採用・患者限定・未採用	V
	4000	採用・患者限定・未採用	V
ノボエイト 静注用	250	採用・患者限定・未採用	V
	500	採用・患者限定・未採用	V

	1000	採用・患者限定・未採用	V
	1500	採用・患者限定・未採用	V
	2000	採用・患者限定・未採用	V
	3000	採用・患者限定・未採用	V
ノボセブン 静注用	1mg シリンジ	採用・患者限定・未採用	V
	2mg シリンジ	採用・患者限定・未採用	V
	5mg シリンジ	採用・患者限定・未採用	V
ノバクト M 静注用	500 単位	採用・患者限定・未採用	V
	1000 単位	採用・患者限定・未採用	V
	2000 単位	採用・患者限定・未採用	V
バイクロット配合静注用		採用・患者限定・未採用	V
PPSB-HT	200	採用・患者限定・未採用	V
	500	採用・患者限定・未採用	V
ファイバ静注用	1000	採用・患者限定・未採用	V
ベネフィクス 静注用	500	採用・患者限定・未採用	V
	1000	採用・患者限定・未採用	V
	2000	採用・患者限定・未採用	V
	3000	採用・患者限定・未採用	V
ヘムライブラ皮下注	30mg	採用・患者限定・未採用	V
	60mg	採用・患者限定・未採用	V
	90mg	採用・患者限定・未採用	V
	105mg	採用・患者限定・未採用	V
	150mg	採用・患者限定・未採用	V
ボンベンディ 静注用	1300	採用・患者限定・未採用	V
レフィキシア 静注用	500	採用・患者限定・未採用	V
	1000	採用・患者限定・未採用	V
	2000	採用・患者限定・未採用	V

1-2. 1-1-2 で 血友病・von Willebrand 病治療剤の採用「無し」とご回答頂いた方にお伺いします。

1-2-1. 血友病・von Willebrand 病治療剤の在庫がない理由について該当するものにチェックを入れてください（複数回答可）。

複数ある場合は理由の順位を数字でご記入ください。

	在庫がない理由	順位
購入経験（薬品マスタ）がない。	☐	() 位
定期的に処方される患者がいらない。	☐	() 位
高薬価であるため、在庫リスクが高い。	☐	() 位
返品できない、もしくは返品できないかもしれない。	☐	() 位
医師から在庫して欲しいとの依頼がない。	☐	() 位

その他 ()	☐	() 位
---------	--------------------------	-------

1-3. (全員お答えください。いずれか一つを選択)

医師から緊急対応用の血友病・von Willebrand 病治療製剤について在庫の配置依頼があった場合、

1. 配置は可能である。
2. 配置の可否について検討する必要がある。
3. 在庫を置くことは難しいが、緊急時に購入できるように口座、薬品マスタを作成することは可能。
4. 配置は不可能である。
5. その他 ()

1-4. (全員お答えください)

緊急対応用の在庫の配置について、その可否の決定に関わるのは誰ですか？（複数回答可）

1. 薬剤部
2. 各科の診療部長
3. 病院長
4. 医事課など病院事務部門
5. その他（ ）

1-5. 1-3. で「2」、「3」、「4」とご回答頂いた方にお伺いします。

1-5-1. 理由について該当するものにチェックを入れてください。(複数回答可)。

複数ある場合は理由の順位を数字でご記入ください。

	理由	順位
定期的に処方がでない。	☐	()位
高薬価であるため、在庫リスクが高い。	☐	()位
返品できない、もしくは返品できないかもしれない。	☐	()位
その他 ()	☐	()位

(全員お答えください。)

未採用の血友病・von Willebrand 病治療薬の緊急購入についてお伺いします。

2-1. 未採用の血友病・von Willebrand 病治療薬が緊急で必要となった場合、卸業者へ発注可能となるまでに必要なおおよその時間を日勤帯、それ以外（夜勤帯）別にそれぞれ一つずつ選択下さい。

1. すぐにでも可能。

2. おおむね 24 時間以内に卸業者へ発注可能。

3. 2 日以内に卸業者へ発注可能。

4. 3 日以上かかる。（おおよその日数 () 日

5. その ()

日勤帯 () 夜勤帯 ()

2-2. 2-1.で日勤帯、夜勤帯のいずれかで「1.すぐにでも可能」以外のご回答頂きました御施設にお伺いします。

卸業者へ発注可能となるまでに時間を要する理由にチェックを入れてください。(複数回答可)。

複数ある場合は時間を要する順位を数字でご記入ください。

	時間を要する理由	順位
処方希望する医師からの必要書類の提出	☐	() 位
部署や施設責任者などの決済	☐	() 位
卸業者の選定(複数卸からの見積もりが必要等)	☐	() 位
卸業者から納品までの配送時間(メーカーから卸への配送時間含む)	☐	() 位
院内事務担当の手続き	☐	() 位
電子カルテ(オーダリングシステム)へのマスタ登録	☐	() 位
その他 ① ()	☐	() 位
その他 ② ()	☐	() 位

2-3. (全員お答えください)

普段から薬剤を納品している卸業者の支店に薬剤の在庫がある場合、急配の発注をしてからどのくらいで納品されますか？日勤帯、それ以外(夜勤帯)別にそれぞれ一つずつ選択下さい。

1. 1 時間以内
2. 3 時間以内
3. 6 時間以内
4. 12 時間以内
5. その他 ()

日勤帯 () 夜勤帯 ()

血友病・von Willebrand 病治療薬の流通についてお伺いします。

3-1. (全員お答えください。いずれか一つを選択)

一部の製薬会社の薬剤で緊急性を要する場合、休日や夜間等の業務時間外でも医療機関から直接薬剤の注文を受け付け、卸から納品するシステムがあります。(別添資料参照)

このようなシステムがあるのを

1. 知っている
2. 知らない

3-2. (全員お答えください。いずれか一つを選択。どちらともいえない場合は必ず理由をご記入ください。)

3-1.のシステムを用いて、発注することは、

1. 可能である
2. 不可能である
3. どちらとも言えない (理由)

3-3. 3-2.で「1.可能である」とご回答頂きました御施設にお伺いします。

3-1. のシステムを用いた場合、未採用の血友病・von Willebrand病治療薬が卸業者へ発注可能となるまでに必要な時間は短縮されると思われますか。(いずれか一つを選択。思わない場合は必ず理由をご記入ください。)

1. そう思う
2. 思わない (理由)

3-4. (全員お答えください。いずれか一つを選択)

一部の薬剤で緊急性を要する場合、卸業者間で薬剤を融通し、納品するシステム(薬剤の在庫拠点を特定の卸業者に委託し、他の卸業者から依頼があった場合は、そこから製剤を提供するシステム等)があります。

このようなシステムがあるのを

1. 知っている
2. 知らない

3-5. (全員お答えください。いずれか一つを選択。どちらともいえない場合は必ず理由をご記入ください。)

3-4.のシステムを用いて、発注することは、

1. 可能である
2. 不可能である
3. どちらとも言えない (理由)

3-6. 3-5.で「1.可能である」とご回答頂きました御施設にお伺いします。

3-4.のシステムを用いた場合、未採用の血友病・von Willebrand病治療薬が卸業者へ発注可能となるまでに必要な時間は短縮されると思われますか。(いずれか一つを選択。思わない場合は必ず理由をご記入ください。)

1. そう思う
2. 思わない (理由)

3-7. (全員お答えください。いずれか一つを選択)

一部の血友病治療薬については、メーカーが小型の低温搬送装置を病院や薬局に配置し、新しいロットの製剤を常に配備してもらえるシステムがあります。これを導入すると使用期限が近づいた製剤を定期的に入れ替えてもらえるため、使用しなかった薬剤の廃棄はなくなります。このようなシステムがあるのを

1. 既に導入している
2. 知っている
3. 知らない

3-8. (全員お答えください。いずれか一つを選択。どちらともいえない場合は必ず理由をご記入ください。)

3-7.のシステムを導入して、常に血友病治療薬を院内に配備することは

1. 可能である
2. 不可能である
3. どちらとも言えない (理由)

3-9. 3-8.で「1.可能である」とご回答頂きました御施設にお伺いします。

3-7.のシステムの導入を検討しようと思われませんか。(いずれか一つを選択。思わない場合は必ず理由をご記入ください。)

1. そう思う
2. 思わない(理由)

2. 医薬品卸業者についてお伺いします。

4-1.(全員お答えください。いずれか一つを選択)

貴施設で購入契約を行っている医薬品卸業者は何社ですか。

1. 1社のみ
2. 2社
3. 3社以上

4-2.(全員お答えください。いずれか一つを選択。その他の場合は内容を必ずご記入ください。)

緊急購入が必要な薬剤が、購入契約を行っていない医薬品卸業者の取り扱いの場合の対応についてお答え下さい。

1. 急遽、新たに当該卸から購入可能となるよう手配する。
2. 現在、契約している卸に相談する。
3. 購入は不可能
4. その他 ()

3. 貴施設での救急担当薬剤師、血友病・von Willebrand 病関連の研修会等の受講状況について伺いします。

5-1.(全員お答えください。いずれか一つを選択)

救急担当の薬剤師は、

1. いる
2. いない

5-2. (全員お答えください。いずれか一つを選択)

貴施設の薬剤部（科）内で2年以内に血友病・von Willebrand 病の講習会、勉強会を受講された方はいますか。

1. いる
2. いない

5-3. (全員お答えください。いずれか一つを選択。希望しない場合は理由、その他の場合は内容を必ずご記入ください。)

(救急もしくは血友病・von Willebrand 病ご担当、いずれもいらっしゃらない場合は責任者の方にお伺いします。) 講習会の案内、上司からの参加提案、開催場所が近い(Web開催含む)等、条件が合えば参加を希望しますか。「3.希望しない」とご回答いただいた場合はその理由をお聞かせください。

1. 希望する
2. 前向きに検討する
3. 希望しない(理由 ;)
4. その他 ()

6. (全員お答えください。いずれか一つを選択)

貴施設の薬剤部（科）では、輸血製剤も扱っていますか。

1. いる
2. いない

アンケートは以上になります。お忙しい中、ご協力賜りありがとうございました。

2. 消防本部（救急隊）に対するアンケート調査 自由記載欄を含めた解析結果

目的

血友病等の止血機能異常症では、出血時を中心とした緊急処置時に専門的治療や治療薬が必要である。しかしながら、多くの救急医療機関では、これらの希少疾患の治療経験および治療薬剤の在庫がなく、適切な治療ができなかった事例が報告されている。

この状況を改善するため、我々は、図 1 に示す緊急時患者カード（二つ折り）を作成し、患者様に配布している。

外側	わたしは 出血性疾患 を もっています 出血の治療や手術時には、凝固因子製剤の投与が必要です 至急 裏面の医療機関に連絡してください 氏名： _____ 生年月日： 西暦 年 月 日 住所： _____ 緊急連絡先： _____	通院医療機関・診療科 1. _____ 病院・ _____ 科 担当医 _____ 連絡先（平日昼間） _____ 連絡先（休日・夜間） _____
	診断名 _____ 因子活性： _____ % インヒビター 有 ・ 無 出血の治療に使用している製剤： _____ 投与量： _____ 単位： mg - 上記製剤がない場合は、他の _____ 凝固因子製剤でも出血傾向の抑制が期待できます。 - 出血の場合は _____ 単位： mg をできるだけ早急に投与して下さい。	自由記載欄 この情報提供書は、令和3年度医療科学学術費補助金（E-イズ知能創発研究事業）を受け作成されました。 E-イズ知能創発には「建てる知識と技術のための研究」（研究代表者：白根雅雄・研究分担者：日笠聡）
内側		

図 31. 緊急時患者カード

今回、消防本部（救急隊）が患者を搬送する際の現状を把握し、緊急時患者カードが救急隊の病院前活動に与える影響を検討するため、アンケート調査を実施した。

方法

全国の消防本部 713 箇所を調査対象とし、2022 年 11 月 1 日～12 月 14 日にかけてアンケート調査を実施した。別添 1 に示すアンケート調査に対して、WEB または郵送により回答を受け付け、結果を集計した。

結果

全国の消防本部 713 箇所に対しアンケートを送付し、508 件の回答が得られた。（回収率 71.2%）

1. 意思疎通ができない状態（同意取得ができない状態）の患者を搬送する場合

1) 救急隊員は、患者の所持品の中から、緊急時患者カードのような患者情報を記載した物がないかチェックするか？

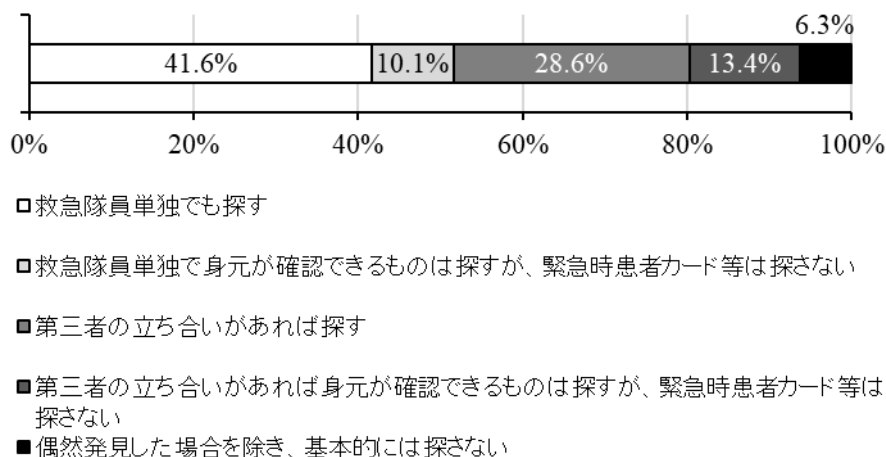


図 32. 救急隊員は、患者情報を記載した物を検索するか？

41.6%が救急隊単独、28.6%が第三者の立ち合いがあれば緊急時患者カード等の患者情報を記載したものを探すと回答した。しかしながら 29.8%の救急隊は基本的には探すことはないと回答した。

いずれの回答においても自由記載欄（記入数 199 件）には、第三者あるいは警察官とともに検索する、それができない場合は複数の救急隊員で確認しながら検索する、との記載が、約 1/3 の回答にみられた。

以上より、救急隊員の基本的に、「貴重品の紛失や盗難の疑いをかけられる可能性を考え、救急隊単独での検索は可能な限り避け、第三者の立ち会いの下に、保険証、免許証などの身元が特定できるものを優先して検索しているが、やむを得ない場合は救急隊員が複数で確認しながら検索することもある。」のが現状で、どの程度まで積極的に検索するかは、救急隊によって異なり、患者の状態によっても左右されられると考えられる。救急搬送時にこれらの情報が検索されない・発見されない場合は、搬送先の医療機関に到着後にこれらの情報が検索されていると思われる。

身元が特定できるもの以外に検索するものには、目にとまりやすいお薬手帳を記載している救急隊も複数あった。また、一部の自治体においては、患者情報をまとめて救急隊に伝達できる情報シート（「救急情報キット」「救急あんしんカード」「絆のボタン」など）を（主に独居高齢者に）導入しているという回答もあった。

2) 緊急時患者カードのような患者情報を救急隊員が確認した場合、当該施設に連絡するかどうか

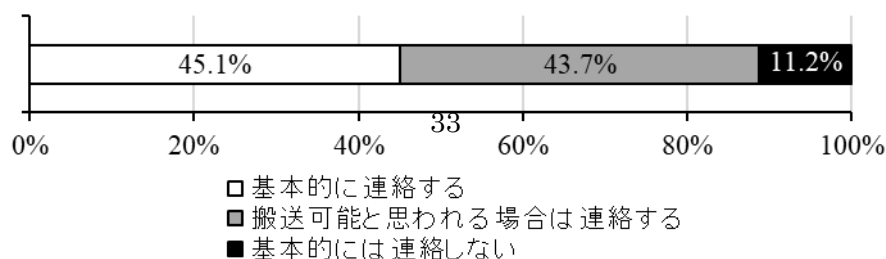


図 33. 患者情報を発見した場合、救急隊員は当該施設に連絡するか？

45.1%で基本的に連絡する、43.7%で搬送が可能と思われる場合には連絡すると回答し、約 9 割の救急隊が緊急時患者カードにより当該病院に連絡を取る、と回答した。

基本的に連絡する、搬送が可能と思われる場合には連絡する、と回答した救急隊の自由記載（138 件）の半数弱には、患者の状態・緊急性によって判断するとの記載があり、救急隊の管轄内外によって連絡するか否かが異なる回答もあった。

連絡しない、と回答した救急隊の自由記載（27 件）では、地理的条件（離島など）から搬送先が限られている、あるいは、搬送先で緊急時患者カードについて申し送りを行い、搬送先からカードに記載された医療機関に連絡してもらう、という回答も見られた。

3)（患者本人あるいは）家族・知人が、緊急時患者カード等を救急隊員に提示し、特定の施設への連絡を依頼した場合、当該施設に連絡するかどうか

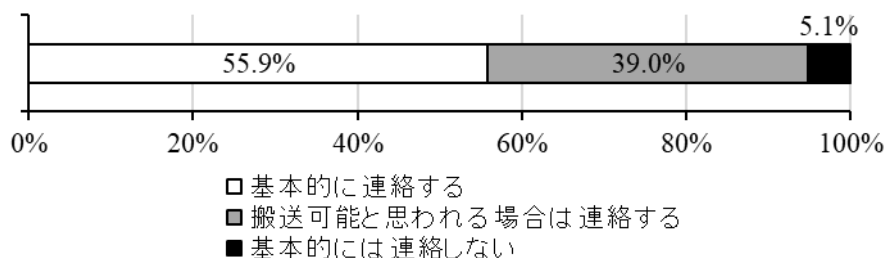


図 34. 患者情報が家族や知人から提示された場合、当該施設に連絡するか？

55.9%は基本的に連絡する、39.0%は搬送が可能と思われる場合には連絡すると回答し、家族・知人から患者情報を提示された場合、約 95%の救急隊が当該施設に連絡を取る、と回答した。基本的に連絡する、搬送が可能と思われる場合には連絡する、と回答した救急隊の自由記載（122 件）には、質問 2 と同様、患者の状態・緊急性によって判断するとの記載が多く、救急隊の管轄内外によって連絡するか否かが異なる回答もあった。

基本的には連絡することはない、患者の状態をもとに受け入れ可能な救急施設を探すと回答した救急隊の自由記載（14 件）も、質問 2 と同様、地理的条件（離島など）から搬送先が限られている、あるいは、搬送先で緊急時患者カードについて申し送りを行い、搬送先からカードに記載された医療機関に連絡してもらう、という回答が見られた。

2. 搬送が可能な施設の目安は？

1) 搬送可能な施設までの距離（km）・搬送時間（分）

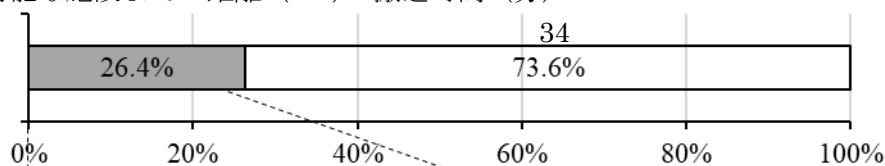


図 35. 搬送が可能な施設の目安（距離）

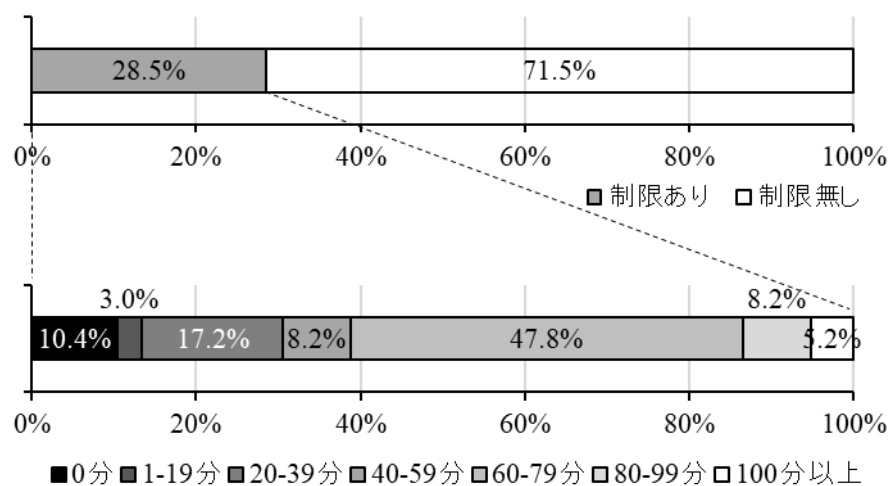


図 36. 搬送が可能な施設の目安（時間）

搬送距離については、73.6%の救急隊は特に制限はないと回答した。具体的な距離数を回答した 26.4%のうち、約半数の救急隊が 20～60km 未満を搬送可能な距離と回答した。この一方で、13.3%で 100km 以上でも搬送すると回答しており、救急隊によって差異がある。

搬送時間についても、71.5%の救急隊は特に制限はないと回答した。具体的な搬送時間を回答した 28.5%のうち、約半数の救急隊が 60～80 分未満を搬送可能な時間と回答した。この一方で、5.2%で 100 分以上でも搬送すると回答しており、こちらも救急隊によって差異がある。

これらの設問の自由記載欄には、「距離や時間の制限は設けていないが、基本的には管轄内の近くの施設に搬送する。」「状況によっては遠方への搬送も不可能ではないが、長距離、長時間の搬送は管轄内で稼働できる救急隊が少なくなることを意味するので、まずは直近の施設に搬送し、その施設での治療が困難な場合のみ転送・転院してもらおう方が望ましい。」「長距離、長時間の搬送が可能な症例は、緊急度が低いことにもなるので、救急隊以外の搬送方法を選択してもらいたい。」といった記載が複数見られた。

2) 県境をまたいだ搬送は可能か

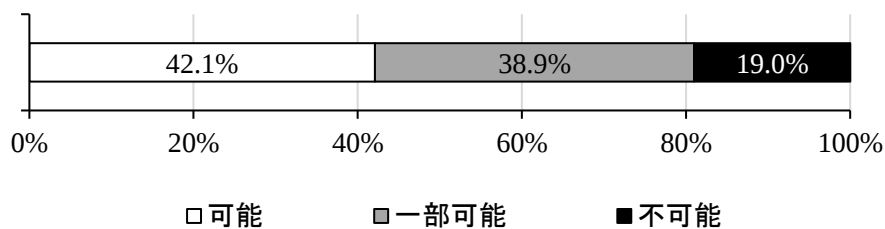


図 37. 県境をまたいだ搬送の可・不可

42.1%で可能、38.9%で一部可能と回答し、約 8 割の救急隊で県境をまたいだ搬送が可能と回答した。ただし、県境との地理的距離によって、県境を越えた搬送が簡単な場合も困難な場合もあると考えられる。

この設問に対する自由記載欄も 1)で示した搬送可能な施設までの距離・搬送時間と同様、「特に制限は設けていないが、基本的には管轄内の近くの施設に搬送する。」を基本とする記載が多かった。

3. 治療に特殊な薬剤が必要な疾患の救急診療をより良くしていくために、救急隊として必要なことは何か？（自由記載）

本アンケートへの回答 508 件中、本設問に対して 419 の回答があった。これらの回答を以下に要約する。

①知識と研修の充実:

特殊な薬剤が必要な疾患に関する知識を継続的に学び、研修を受けることで適切な対応が可能となる。
特殊な薬剤や疾患に関する理解を深める。

②適切な医療機関の把握:

特殊な薬剤が必要な疾患に対応できる病院を把握し、救急現場で（本部から）正確な情報を得た上で、迅速かつ適切な医療機関へ搬送する。

③患者情報の迅速な収集と共有:

患者情報カードや緊急時カードなどの仕組みを周知・活用し、患者の情報を的確に把握した上で、適切な医療を提供する。

④患者と家族との情報提供と連携:

患者や家族からの情報提供を促進し、受け入れ先病院との円滑な連携を図る。患者自身が自分の情報を伝えやすくする取り組みや、医療機関との情報共有を強化する。

⑤地域医療機関との協力体制の構築:

地域の医療機関と連携し、特殊治療が必要な患者が適切な医療を受けられる環境を整え、適切な医療機関への搬送を円滑に行う。

考察

多くの救急隊で何らかの形で緊急時患者カードのような患者情報のチェックを試みることが分かり、緊急時患者カードの存在によって搬送先病院が変わる可能性があることが確認された。

患者情報は、医療機関への情報提供だけでなく病院選定においても重要な情報となるが、患者情報のカードなどの存在が十分普及しておらず、一般的に誰もが通常所持しているものでもない。現状では、あるかどうか分からないものを救急隊が時間をかけて検索することはできないと思われる。したがって、止血機能異常症患者の救急診療を改善するためには、まず緊急時患者カードの発見確率を上げる工夫が必要と考えられる。

そのためには緊急時患者カードを、救急隊が積極的に検索する保険証、免許証や携帯電話、目にとまりやすいお薬手帳・ヘルプカードなどとあわせて常時携帯する方が効果的と考えられるため、これを患者・家族に周知していく必要があると考えられた。さらに、救急隊に対して緊急時患者カードに関する情報を周知し、（状況が許せば）身元確認情報と合わせて検索してもらえるように啓発していく必要がある。

しかしながら、これらのカードを確認しても、一部は治療薬や専門医のいる施設に搬送されとは限らないことも確認された。これは、救急隊の搬送プロトコルによっては、病態や状況によって、「かかりつけ」より緊急性を優先するようになっていることが影響している可能性が考えられる。（例：脳出血を疑う病態であれば緊急性が高いため、かかりつけ病院が近くにあっても、それより遠方の救命センターや脳外科対応病院へ搬送する、など）

総務省消防庁は、救急現場において、様々な病態を有する傷病者の緊急性を的確に判断し、適切な搬送先選定・搬送方法につなげていくことを目的として、「緊急度判定プロトコル Ver.3 救急現場」¹⁾を作成している。このプロトコルにはアルゴリズム（図 8）が掲載されており、各自治体の消防本部（救急隊）はこれをベースに地域的な状況を考慮して、救急搬送体制を運用している。

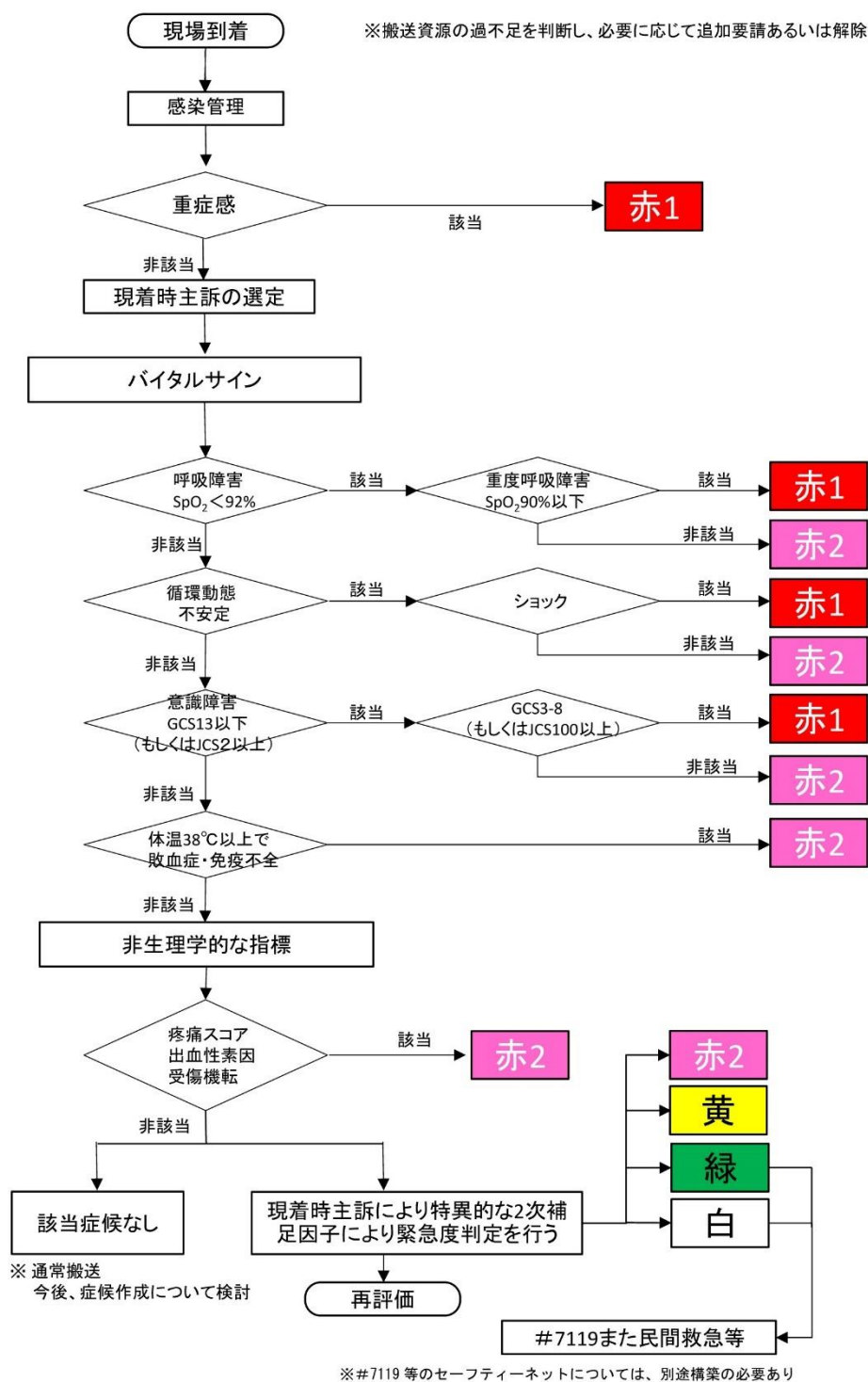


図 38. 救急現場における緊急度判定のアルゴリズム
(総務省消防庁発行 緊急度判定プロトコル Ver.3 救急現場より引用)

このアルゴリズムにおいて患者の緊急度を判定する際、「緊急度評価のための観察の優先順位は、①重症感→②バイタルサイン→③非生理学的な指標（疼痛・出血性素因・受傷機転）→④症候に特異的な指標（2

次補足因子)」の順となる。」と記載されている。その中の出血性素因に関しては、出血性素因とは、「先天性出血性疾患患者や凝固因子欠乏症患者、抗凝固剤服用患者等、易出血状態の背景を有していることをいう。重度または中等度の出血を認める出血性素因のある傷病者へは、迅速に凝固因子の補充を必要とすることが多く、これらの背景を持つ傷病者は大量出血の危険性が高い。」と記載されており、これに該当すると緊急度は【赤 2】（もしくはそれ以上に緊急度の高い【赤 1】）と判定される。【赤 2】もしくは【赤 1】と判定された場合には、基本的に救命救急センター（あるいは二次救急指定病院）に搬送するようプロトコルが組まれている。さらに、このプロトコルには「重度または中等度の出血を認める出血性素因のある傷病者へは、迅速に凝固因子の補充を必要とすることが多く、これらの背景を持つ傷病者は大量出血の危険性が高い。」とまで記載されている。

しかしながら、2023 年度に本研究班で実施した「救急医療機関・血友病診療施設における、緊急時薬剤発注に関する調査」²⁾では、日本救急医学会救急科専門医指定施設（救急施設）551 施設、および血友病診療連携委員会ブロック拠点病院・地域中核病院（血友病拠点病院）97 施設、合計 566 施設（82 施設は重複）において、血友病・VWD 治療薬剤の在庫がある施設は第 VIII 因子製剤が 49.7%、第 IX 因子製剤が 30.7%、バイパス製剤が在庫 24.8%、von Willebrand 因子（VWF）含有製剤が在庫 24.8%であり、大半の施設において、これらの製剤の在庫はない。さらにこれらの施設の中の、血友病拠点病院と非血友病拠点病院の比較では、いずれの製剤の在庫も血友病拠点病院と非血友病拠点病院の間には大きな差があり、FVIII 製剤の在庫は血友病拠点病院 92.2%、非血友病拠点病院 37.6%、FIX 製剤の在庫は血友病拠点病院 64.1%、非血友病拠点病院 21.2%、Bypass 製剤の在庫は血友病拠点病院 59.4%、非血友病拠点病院 15.0%、VWF 製剤の在庫は血友病拠点病院 54.7%、非血友病拠点病院 16.4%であった。すなわち、非血友病拠点病院に搬送された患者の大部分は、必要な薬剤による治療が受けられない状況となっている（図 9）。

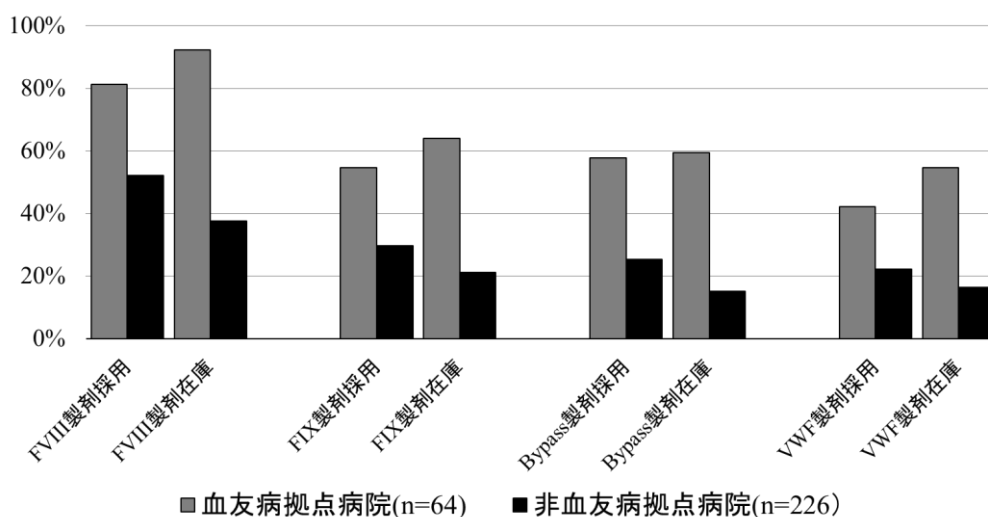


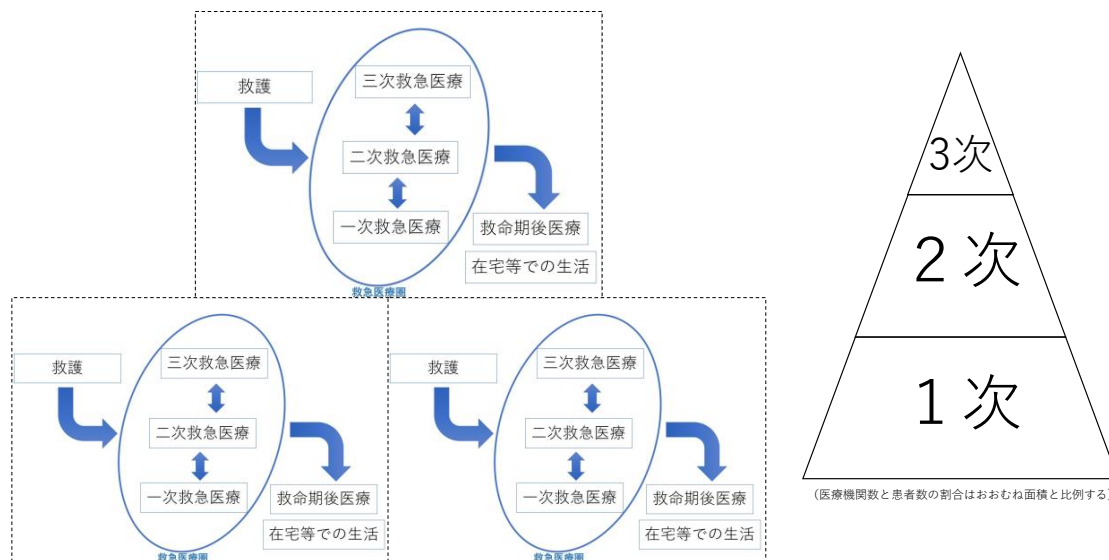
図 39. 血友病・VWD 治療薬剤の採用・在庫施設

いつ搬送されるかわからない希少な疾患の患者のために、普段使用の見込みがない薬剤を大部分の救急医療機関に常備させるのは、コストや在庫管理の面で非現実的である。したがって、このような状況を改善させるには、まず緊急時患者カードの意義を救急隊に周知することが重要と考えられる。そしてその上で、各消防本部には、地域の血友病拠点病院のリストなどを配備し、救急隊員からの問い合わせに応じられるメディカルコントロール体制を整える必要があると考えられる。

本邦の救急医療は高齢化社会や新たな感染症などの影響により需要が拡大する傾向にある。医療については高度に専門性が高まり、これにより救命できる症例が増加している。

一般的には、軽症者は一次医療機関に重症者は三次医療機関に搬送される体制が構築されているが、高度に専門的な治療を必要とする疾病に対する救急医療体制は未だ構築されていない。特に本アンケート調査にある凝固因子製剤による止血治療が行える医療機関は全国的にも少なく、広域搬送をルール化する救急医療体制が必要となる。つまり一次、二次、三次に加え新たな概念として、特定の疾病に対する高度専門施設という枠組みが必要であるとする。血友病には、血友病診療連携委員会ブロック拠点病院・地域中核病院という高度専門施設のネットワークが既に構築されており、緊急時患者カード等で患者の医療情報を確認した際には、可能な限り記載されている施設に連絡を取り、治療方針を確認した上で搬送先を決定するといったプロトコルへの変更が必要と考えられる。(図 9)

現状の救急医療体制



新たな救急医療体制

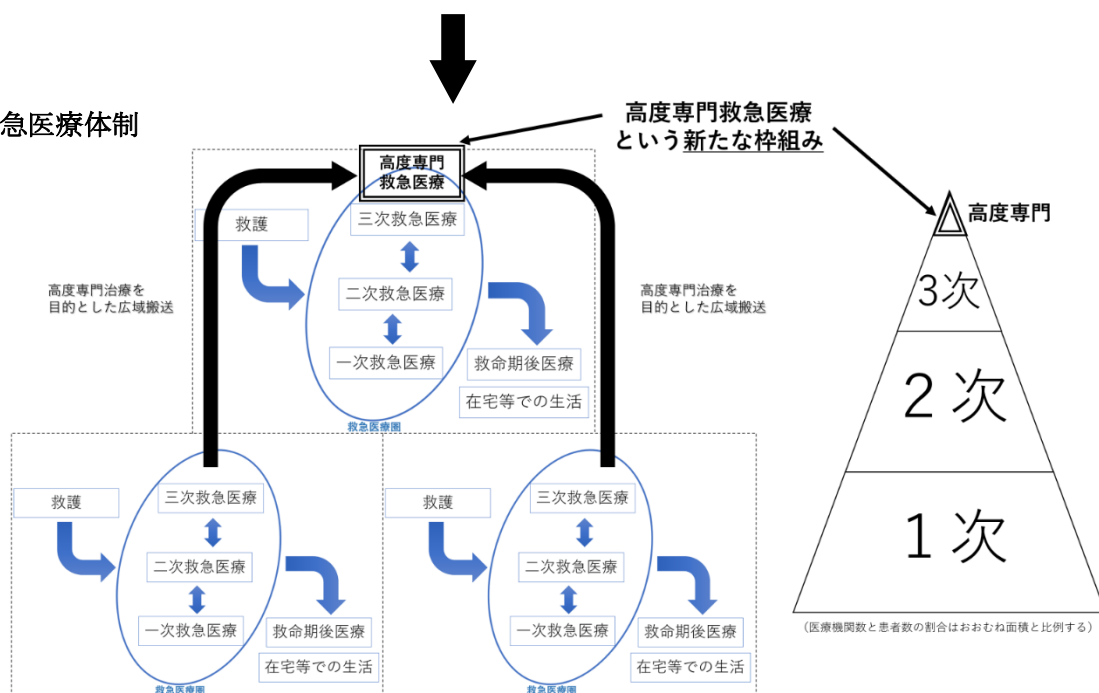


図 40. 現状の救急体制と新たな救急体制

まとめ

本アンケート調査により、多くの救急隊で何らかの形で緊急時患者カードのような患者情報のチェックを試みることが分かり、その情報を確認した際はその医療機関に連絡することが多い。適切な医療機関へ効率よく搬送するためには、緊急時患者カードの普及と発見率の向上、救急隊への周知、メディカルコントロール体制の整備、高度専門治療が必要な患者を搬送する際の新たなプロトコル策定などが必要と考えられる。

参考文献

1) 緊急度判定プロトコル Ver.1.1 救急現場 消防庁 平成 29 年 4 月改訂

<https://www.fdma.go.jp/mission/enrichment/appropriate/appropriate002.html>

2) 救急医療機関・血友病診療施設における、緊急時薬剤発注に関する調査

厚生労働省 エイズ対策政策研究事業 HIV 感染血友病患者の救急対応の課題

解決のための研究 2023 年度研究報告書

HIV 感染血友病患者の救急対応の課題解決のための研究 救急隊に対するアンケート

●意思疎通ができない状態（同意取得ができない状態）の患者を搬送する場合

質問 1. 救急隊員は、患者の所持品の中から、緊急時患者カードのような患者情報を記載した物がないかチェックしますか？

- ① 救急隊員単独で、患者の所持品の中から患者情報を記載した物がないか探す。
- ② 救急隊員単独で、患者の所持品の中から本人の身元が確認できるものは探すが、通院中の医療機関や治療中の疾患、治療の内容を示すような物があるかどうかについては探さない。
- ③ 警察などの第三者の立ち合いがあれば、患者の所持品の中から患者情報を記載した物がないか探す。
- ④ 警察などの第三者の立ち合いがあれば、本人の身元が確認できるものは探すが、患者の所持品の中から患者情報を記載した物までは探さない。
- ⑤ 偶然発見した場合を除き、基本的には患者の所持品の中から患者情報を記載した物がないか探すことはない。

質問 1 について何か追加のコメントがありましたらご自由にご記載下さい。

質問 2. 緊急時患者カードのような患者情報を記載した物を救急隊員が確認した場合、救急隊員は記載されている施設に連絡しますか？

- ① 基本的に連絡する。
- ② 記載されている施設への搬送が（搬送時間や施設規模などから考えて）可能と思われる場合には連絡する。
- ③ 基本的には連絡することはない、患者の状態をもとに受け入れ可能な救急施設を探す。

発行

厚生労働省 エイズ対策政策研究事業

HIV 感染血友病患者の救急対応の課題解決のための研究班

研究代表者

兵庫医科大学 呼吸器・血液内科 日笠 聡

研究分担者

北九州安部山公園病院 診療部 酒井 道生

東京医科大学 臨床検査医学分野 天野 景裕

三重大学医学部附属病院 輸血・細胞治療部 松本 剛史

三重大学医学部附属病院 感染症内科・救命救急・総合集中治療センター 鈴木 圭

三重大学医学部附属病院 救命救急・総合集中治療センター・

ハイブリッドワークステーション 富田 泰成

独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター 臨床研究センター・薬剤部 矢倉 裕輝

研究協力者

兵庫医科大学病院 薬剤部 日笠 真一

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト（参考）

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
日笠 聡、 酒井道生 天野景裕 松本剛史 鈴木圭 矢倉裕輝 日笠真一	厚生労働省 エイズ対策政策 研究事業 HIV感染血友病 患者の救急対応の 課題解決のための 研究 2023年度研究 報告書 救急医療機関・ 血友病診療施設に おける、緊急時 薬剤発注に関する 調査	日笠 聡	厚生労働省 エイズ対策政策 研究事業 HIV感染血友病 患者の救急対応の 課題解決のための 研究 2023年度研究 報告書 救急医療機関・ 血友病診療施設に おける、緊急時 薬剤発注に関する 調査			2024年	
日笠 聡	救急領域における 止血機能異常症の 診療ガイド 第2版	日笠 聡	救急領域における 止血機能異常症の 診療ガイド 第2版			2024年	

厚生労働大臣
~~（国立医薬品食品衛生研究所長）~~ 殿
~~（国立保健医療科学院長）~~

機関名 兵庫医科大学
所属研究機関長 職 名 学長
氏 名 鈴木 敬一郎

次の職員の令和 5 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 エイズ対策政策研究事業
2. 研究課題名 HIV 感染血友病患者の救急対応の課題解決のための研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・講師
(氏名・フリガナ) 日笠 聡・ヒガサ サトシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関における C O I の管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由：)
当研究機関における C O I 委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関：)
当研究に係る C O I についての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由：)
当研究に係る C O I についての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣
~~（国立医薬品食品衛生研究所長）~~ 殿
~~（国立保健医療科学院長）~~

機関名 北九州安部山公園病院
所属研究機関長 職 名 院長
氏 名 原田 英二

次の職員の令和 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 エイズ対策政策研究事業
2. 研究課題名 HIV 感染血友病患者の救急対応の課題解決のための研究
3. 研究者名 （所属部署・職名） 診療部 医師
（氏名・フリガナ） 酒井 道生・サカイ ミチオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称： ）	☐	☒	☐		☐

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ （無の場合はその理由： ）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ （無の場合は委託先機関： ）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ （無の場合はその理由： ）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ （有の場合はその内容： ）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 東京医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 林 由起子

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 エイズ対策政策研究事業

2. 研究課題名 HIV 感染血友病患者の救急対応の課題解決のための研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 臨床検査医学分野 教授

(氏名・フリガナ) 天野 景裕 (アマノ カゲヒロ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣
~~（国立医薬品食品衛生研究所長）~~ 殿
~~（国立保健医療科学院長）~~

機関名 国立大学法人三重大学
所属研究機関長 職 名 学長
氏 名 伊藤 正明

次の職員の令和 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 エイズ対策政策研究事業
2. 研究課題名 HIV 感染血友病患者の救急対応の課題解決のための研究
3. 研究者名 （所属部署・職名） 医学部附属病院・講師
（氏名・フリガナ） 松本 剛史・マツモト タケシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称： ）	☐	☒	☐		☐

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ （無の場合はその理由： ）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ （無の場合は委託先機関： ）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ （無の場合はその理由： ）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ （有の場合はその内容： ）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣
~~（国立医薬品食品衛生研究所長）~~ 殿
~~（国立保健医療科学院長）~~

機関名 国立大学法人三重大学
所属研究機関長 職 名 学長
氏 名 伊藤 正明

次の職員の令和 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 エイズ対策政策研究事業
2. 研究課題名 HIV 感染血友病患者の救急対応の課題解決のための研究
3. 研究者名 （所属部署・職名） 医学部附属病院・教授
（氏名・フリガナ） 鈴木 圭・スズキ ケイ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称： ）	☐	☒	☐		☐

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ （無の場合はその理由： ）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ （無の場合は委託先機関： ）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ （無の場合はその理由： ）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ （有の場合はその内容： ）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣
~~（国立医薬品食品衛生研究所長） 殿~~
~~（国立保健医療科学院長）~~

2024年 5月 1日

独立行政法人国立病院機構
機関名 大阪医療センター

所属研究機関長 職 名 院長

氏 名 松村 泰志

次の職員の（令和）5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 エイズ対策政策研究事業
2. 研究課題名 HIV 感染血友病患者の救急対応の課題解決のための研究
3. 研究者名 （所属部署・職名）臨床研究センターエイズ先端医療研究部・HIV 感染制御研究室長
（氏名・フリガナ）矢倉 裕輝・ヤグラ ヒロキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称： ）	☐	☒	☐		☐

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ （無の場合はその理由： ）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ （無の場合は委託先機関： ）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ （無の場合はその理由： ）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ （有の場合はその内容： ）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣
~~（国立医薬品食品衛生研究所長）~~ 殿
~~（国立保健医療科学院長）~~

機関名 国立大学法人三重大学
所属研究機関長 職 名 学長
氏 名 伊藤 正明

次の職員の令和 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 エイズ対策政策研究事業
2. 研究課題名 HIV 感染血友病患者の救急対応の課題解決のための研究
3. 研究者名 （所属部署・職名） 医学部附属病院・診療等従事者
（氏名・フリガナ） 富田 泰成・トミダ ヤスナリ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称： ）	☐	☒	☐		☐

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ （無の場合はその理由： ）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ （無の場合は委託先機関： ）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ （無の場合はその理由： ）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ （有の場合はその内容： ）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

救急領域における 止血機能異常症の 診療ガイド

第2版

厚生労働省 エイズ対策政策研究事業
HIV感染血友病患者の救急対応の課題解決のための研究

救急領域における 止血機能異常症の 診療ガイド

第2版

厚生労働省 エイズ対策政策研究事業

HIV 感染血友病患者の救急対応の課題解決のための研究

序 文

血友病や von Willebrand 病等の止血機能異常症は、治療薬の進歩により予後が改善し、患者様の平均寿命は健常者と同等になりつつあります。このため、様々な生活習慣病・加齢疾患を合併する頻度が増加しており、これに伴って心疾患、脳血管疾患、外傷といった救急搬送を必要とする合併症を発症する患者様も増加しています。

これらの患者様の出血症状は、凝固因子製剤の在宅自己注射療法などによって良好にコントロールできている場合が多く、多くの患者様が診療所や小規模の病院で加療されています。しかしながら、これらの施設では重篤な合併症の治療はできません。一方、搬送先となる救急医療機関の中で、止血機能異常症の止血治療や手術・処置時の出血抑制に必要な薬剤を常備し、緊急時にすぐ使用できる施設は一部に限られます。さらに、止血機能異常症の多くは希少疾患の範疇に含まれ、これらの疾患に詳しい医師も限られています。

したがって、これらの患者様が救急搬送された場合に、搬送施設にはこれらの薬剤が常備されていなかったり、治療経験のある医師がいないことも多く、実際に適切な治療ができなかった事例も報告されています。

そこで本研究班では、重篤な合併症を発症した止血機能異常症患者の初療が救急医療機関で適切に実施できることと、止血治療の専門施設と連携して出血の治療・防止が十分に実施できることを目的とし、救急現場で手軽に参照できる「救急領域における止血機能異常症の診療ガイド」を作成しました。

本診療ガイドは、止血機能異常症のオーバービューと血友病、von Willebrand 病 (VWD)、免疫性血小板減少症 (ITP)、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)、後天性血友病 A (AHA) の 5 つの疾患について、救急医療現場における診断と治療についてまとめたものです。普段あまり診療することのない止血機能異常症の患者様が、何らかの疾病・外傷によって救急搬送された場合に、随伴する出血症状や観血的処置時の止血治療についてお役立ていただければ幸いです。いずれもまれな疾患であり、救急領域における診断・治療のエビデンスはほとんどないため、専門家の意見を中心とした救急対応ガイドとなっています。詳細は各疾患のそれぞれのガイドラインをご参照ください。

なお、救急医療機関でしばしば診療されている敗血症性 DIC については日本集中治療医学会・日本救急医学会から「日本版 敗血症診療ガイドライン」¹⁾、大量出血後の希釈性凝固障害については、日本輸血・細胞治療学会から「大量出血症例に対する血液製剤の適正な使用のガイドライン」²⁾ が発刊されているため、それぞれご参照下さい。

1) <https://www.jsicm.org/pdf/jjsicm28Suppl.pdf>

2) <http://yuketsu.jstmct.or.jp/wp-content/uploads/2019/02/065010021.pdf>

厚生労働省 エイズ対策政策研究事業
HIV 感染血友病患者の救急対応の課題解決のための研究

研究代表者：兵庫医科大学 呼吸器・血液内科
日笠 聡

目次

① 止血機能異常症のオーバービュー	4
1 診断	5
2 治療	6
② 先天性出血性疾患	7
1 血友病 A・B	7
1. 疾患概要	10
2. 主要症状	10
3. 救急搬送される可能性と搬送原因	10
4. 診断	10
5. 出血・観血的処置時の対応	11
1) 概要	11
2) インヒビターのない血友病に対する止血治療（総論）	12
①インヒビターのない血友病 A（ヘムライブラ® 非使用例）	15
②インヒビターのない血友病 A（ヘムライブラ® 使用例）	16
③インヒビターのない血友病 B	16
3) インヒビター保有血友病に対する止血治療（総論）	17
①インヒビター保有血友病 A（ヘムライブラ® 非使用例）および	19
インヒビター保有血友病 B	
②インヒビター保有血友病 A（ヘムライブラ® 使用例）	20
6. 病院内で血友病治療製剤がすぐに入手できない場合の対処方法	21
7. 血友病とは関連のない疾患・症状で搬送された場合	22
2 von Willebrand 病	23
1. 疾患概要	24
2. 主要症状	24
3. 救急搬送される可能性と搬送原因	24
4. 診断	24
5. 出血・観血的処置時の対応	25
1) 概要	25
2) VWF 含有製剤	25
6. 病院内で VWD 治療製剤がすぐに入手できない場合の対処方法	27
7. VWD とは関連のない疾患・症状で搬送された場合	27
③ 後天性出血性疾患	28
1 免疫性血小板減少症 (ITP)	28
1. 疾患概要	28
2. 主要症状	29
3. 救急搬送される可能性と搬送原因	29
4. 診断	29
5. 出血・観血的処置時の対応	30
1) 概要	30
2) 重篤な出血、観血的処置時の治療	31
3) 出血症状が軽微、あるいは無症状の場合	32
6. ITP とは関連のない疾患・症状で搬送された場合	33

2 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)	34
1. 疾患概要	34
2. 主要症状	35
3. 救急搬送される可能性と搬送原因	35
4. 診断	36
5. 治療	37
1) 微小血栓形成の抑制	37
①血漿交換療法	37
②カプラシマブ (商品名：カブリビ®)	38
2) ADAMTS13 インヒビターの抑制・根絶	38
6. TTP とは関連のない疾患・症状で搬送された場合	39
3 後天性血友病 A	40
1. 疾患概要	40
2. 主要症状	41
3. 救急搬送される可能性と搬送原因	41
4. 診断	41
5. 治療	42
1) 出血・観血的処置時の止血治療	42
2) 出血の予防	43
3) 免疫抑制療法	44
6. 後天性血友病 A とは関連のない疾患・症状で搬送された場合	45

本診療ガイドの使用に関して

本診療ガイドは、血友病、von Willebrand 病 (VWD)、免疫性血小板減少症 (ITP)、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)、後天性血友病 A (AHA) の 5 つの疾患の患者様が救急搬送された場合に、随伴する出血症状や観血的処置時の止血治療についてお役立ていただくことを目的としています。

本診療ガイドの内容は、様々な学会や研究班から発行されている各疾患のガイドラインを抜粋して引用したものが多いため、これらについては引用文献の記載を割愛しておりますが、各ガイドラインの発行時点から 2022 年 10 月までに得られた新しい知見や新規に承認された治療薬に関する記載については、引用文献を掲載しています。各疾患の詳細やエビデンスについては、各ガイドラインあるいは引用文献をご参照ください。

また、ガイドラインや学術論文においては、薬剤の名称を一般名で記載するのが標準的ですが、本診療ガイドにおいては、止血機能異常症の治療経験が少ない読者の混乱をなるべく少なくするために、基本的に薬剤を商品名で記載しています。

止血機能異常症の患者様が救急搬送される原因は様々であり、その対処方法についてのエビデンスがあるものは非常に限られています。したがって本診療ガイドの記載内容には、専門家の意見（十分なエビデンスはない）も多く含まれていることをご了承下さい。

なお、診療方針は個々の患者様ごとに決定していくべきものです。したがって本診療ガイドは患者に提供する医療を強制したり、医療従事者の裁量権を制限したりするものではありません。診療結果についての責任は直接の診療担当者に帰属するものであり、本研究班および本診療ガイドの作成に関わる各種委員は一切の責任を負いません。

本診療ガイドについて、ご意見を募集しております。

今後の改訂作業に役立てたいと考えますので、皆様のご意見を是非お寄せください。

また、本冊子は若干部数の余裕がありますので、追加が必要な場合も以下からお申し込みください。

連絡先：HIV 感染血友病患者の救急対応の課題解決のための研究
事務局： 児玉 紗織 hatemura@hyo-med.ac.jp

止血機能異常症のオーバービュー

ポイント

- 出血傾向（止血機能異常）が疑われる患者には、スクリーニング検査として血小板数・プロトロンビン時間（PT）・活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）・フィブリノゲン量・フィブリン分解産物（FDP・D-dimer）を実施する。これらの検査結果によって、止血機構のどこに異常があるかを判断し、疑われる疾患の確定診断に必要な検査を実施する（図1）。

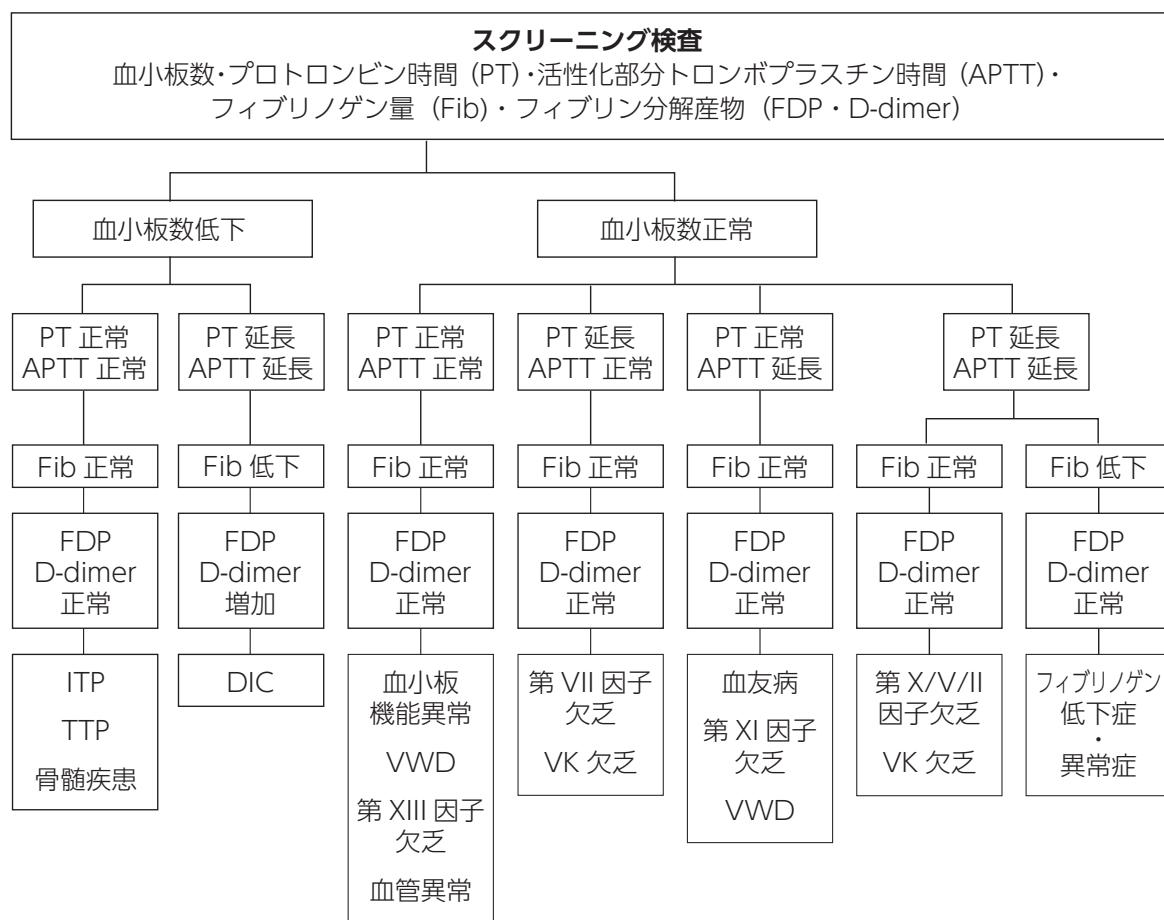


図1. 出血傾向のスクリーニング

ITP：免疫性血小板減少症、TTP：血栓性血小板減少性紫斑病、
DIC：播種性血管内凝固、VWD：von Willebrand 病、VK 欠乏：Vitamin K 欠乏

- 明確な出血症状がありながらスクリーニング検査が全て正常の場合には、血小板機能異常、凝固第 XIII 因子活性の低下、von Willebrand 因子活性の低下、または血管の異常が考えられる。
- 血小板の量的・質的異常による出血症状には、血小板輸血がおおむね有効であるが、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）においては、微小血管における血栓形成をさらに増悪させるために禁忌である。
- 凝固因子欠乏による出血症状に対しては、凝固因子濃縮製剤がある場合は、その製剤によって治療を行い、ない場合は新鮮凍結血漿（FFP）による凝固因子全体の補充を行う。ただし、凝固を阻害する物質（凝固インヒビター）が存在する場合は、凝固因子を補充しても凝固時間は短縮しない。

1 | 診断

出血傾向が疑われる患者には、スクリーニング検査として血小板数・プロトロンビン時間 (PT)・活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)・フィブリノゲン量・フィブリン分解産物 (FDP・D-dimer) を実施する。これらの検査結果によって、止血機構のどこに異常があるかを判断し、疑われる疾患の確定診断に必要な検査を実施する (図 1)。

PT または、APTT が延長している場合、交差混合試験 (クロスミキシング試験) を実施すれば、その原因が凝固因子の単純な欠乏によるものか、凝固阻害物質 (特定の凝固因子のインヒビターやループスアンチコアグラント) によるものかが鑑別できる。(図 2)

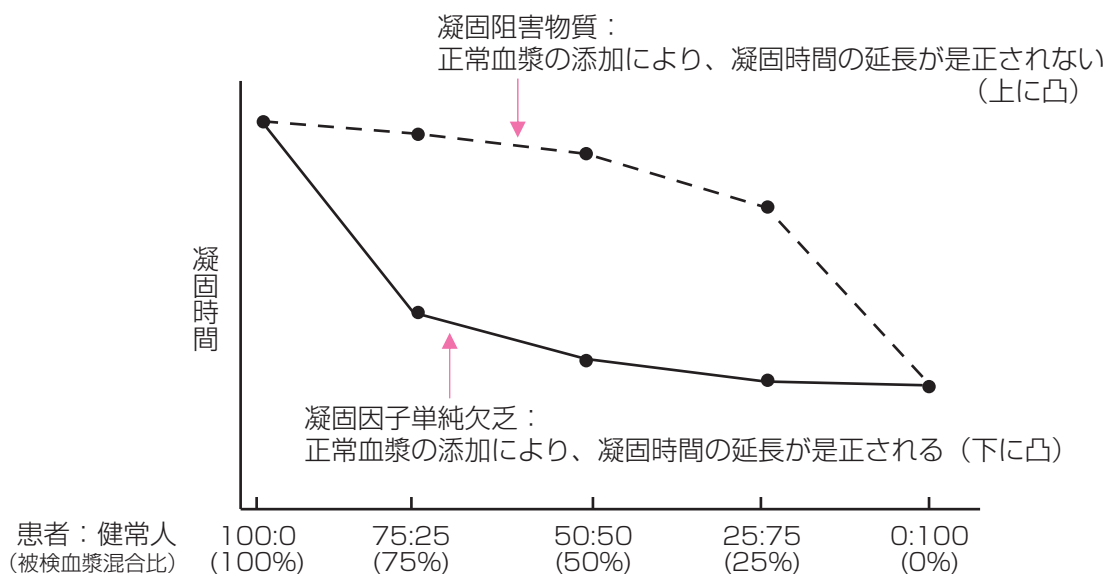


図 2. 交差混合試験 (クロスミキシング試験)

注 1. 凝固インヒビターは、典型的な上に凸のグラフにならない場合もあるが、明らかに下に凸でなければインヒビター型と判定する。

注 2. 凝固インヒビターの中には (後天性血友病 A の抗第 VIII 因子抗体など) は、阻害反応が時間と温度に依存する場合があるため、混和直後に加えて、37℃で 2 時間インキュベーションした後にも検査を実施する。

明確な出血症状がありながらスクリーニング検査が正常の場合は、血小板機能異常症、凝固第 XIII 因子 (FXIII) 低下症、von Willebrand 病、または血管の異常が考えられる。この中で von Willebrand 病は比較的頻度が高いため、スクリーニング検査が全て正常の場合には、一度 von Willebrand 因子活性 (リストセチンコファクター活性: VWF:RCo) を測定しておく必要がある。また、大量出血後にはしばしば消費性に FXIII が低下し、出血が遷延する場合があるので、適時測定が必要である。

| 2 | 治療

血小板の量的・質的異常による出血症状には、血小板輸血がおおむね有効であるが、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) においては、微小血管における血栓形成をさらに増悪させるために禁忌である。免疫性血小板減少症 (ITP) では、血小板輸血の効果は少ないが、重篤な出血の止血治療のために、 γ グロブリンやステロイド剤を併用の上で実施する場合がある。

凝固因子欠乏による出血症状に対しては、凝固因子濃縮製剤がある場合は、その製剤によって治療を行い、ない場合は新鮮凍結血漿 (FFP) による凝固因子全体の補充を行う。検査上凝固因子の欠乏が示唆されるが、これらの補充療法が無効な場合は、凝固インヒビターの存在を疑って精査を行う必要がある。

一部の出血においては、血管造影により破綻血管を同定し、その血管に塞栓術を施行することで、止血が可能となる場合もある。出血部位の局所的治療として、トロンビン製剤、ゼラチン製剤、フィブリン接着剤、血管収縮剤などの外用剤が用いられる場合もある。

その他、皮下出血や粘膜出血あるいは筋肉内出血や関節内出血の予防、治療には原因疾患の治療に加えて、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム、ビタミンCなどの血管増強剤、トラネキサム酸、イプシロンアミノカプロン酸などの抗線溶剤が用いられる。抗線溶薬は粘膜出血に比較的有効であるが、尿路出血に対する使用は、尿中で形成された凝血塊が溶解しにくくなり、尿路閉塞をきたす可能性があるため禁忌となる。また、播種性血管内凝固症候群 (DIC) 等の二次線溶亢進状態に対する使用も、血栓傾向をさらに増悪させるために禁忌となる。

先天性疾患

1 | 血友病

ポイント

- 血友病は、血液凝固第 VIII (IX) 因子の量的、質的欠乏に基づく遺伝性出血性疾患で、第 VIII 因子欠乏症が血友病 A、第 IX 因子欠乏症が血友病 B である。
- 特に誘因のない自然出血によって救急医療機関に搬送される可能性は少ないが、腸腰筋出血や気道周囲（咽頭や喉頭など）の出血は、入院にて十分な止血治療を実施する必要がある。
- 救急搬送される可能性がある出血症状としては、脳出血、食道静脈瘤や他の消化管疾患からの消化管出血、あるいは大きな外傷による出血、医療機関での観血的処置後の止血困難などが考えられる。
- 血友病の出血・観血的処置時の止血治療の基本は、第 VIII (IX) 因子製剤を静脈注射し、欠乏した因子の補充を行うことである（補充療法）。ただし、インヒビター保有例に対しては、これらの第 VIII (IX) 因子製剤は無効となるため、止血管理には、第 VIII (IX) 因子を経由せずに、主に外因系凝固因子を活性化させて凝固反応を促進するバイパス止血療法が用いられる。
- 一般的な止血治療の方法については、日本血栓止血学会から「インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン 2013 年改訂版¹⁾」「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 2013 年改訂版²⁾」、およびその補遺版が発行されている。
→ <http://www.jsth.org/wordpress/guideline/>
- 搬送された血友病患者の止血治療の方針決定には、血友病 A か B か、インヒビターの有無、普段止血に使用している製剤名と単位数、血友病 A の場合は FVIII 機能代替二重特異抗体製剤エミシズマブ（商品名：ヘムライブラ[®]）を使用しているか否か、そして通院施設、および患者の体重などの情報が必要である。搬送患者が血友病と判明した際には、最初にこれらを確認する。
- 患者は緊急時に提示する 2 つ折りの緊急時患者カード（下図）を所持している場合があり、本カードには患者の止血治療に必要な情報が記載されている。

外側

わたしは 出血性疾患を もっています 出血の治療や手術時には 凝固因子製剤の投与が必要です 至急 裏面の医療機関に連絡してください	
氏名： _____	
生年月日： 西暦	年 月 日
住所： _____	
緊急連絡先： _____	

通院医療機関・診療科	
1	病院・ _____ 科 _____
	担当医 _____
	連絡先（平日昼間） _____
	連絡先（休日・夜間） _____
2	病院・ _____ 科 _____
	担当医 _____
	連絡先（平日昼間） _____
	連絡先（休日・夜間） _____

内側

診断名	_____
因子活性： _____ %	インヒビター 有・無
出血の治療に使用している製剤： _____	
投与量： _____	単位： mg
■ 上記製剤がない場合は、他の _____ 因子製剤でも 出血傾向の抑制が期待できます。 ■ 出血の場合は _____ 単位： mg をできるだけ早急に 投与して下さい。	

自由記載欄

この印刷物は、令和 3 年度医療科学技術費補助金（エイズ対策推進研究事業）を助けて作成いたしました。
エイズ対策係に基づく対策の推進と意識のための研究（研究代表者： 白根孝雄・研究分担者： 日笠陽）

- 血友病の止血治療における第一選択製剤は図 3 のアルゴリズムを参考に決定する。

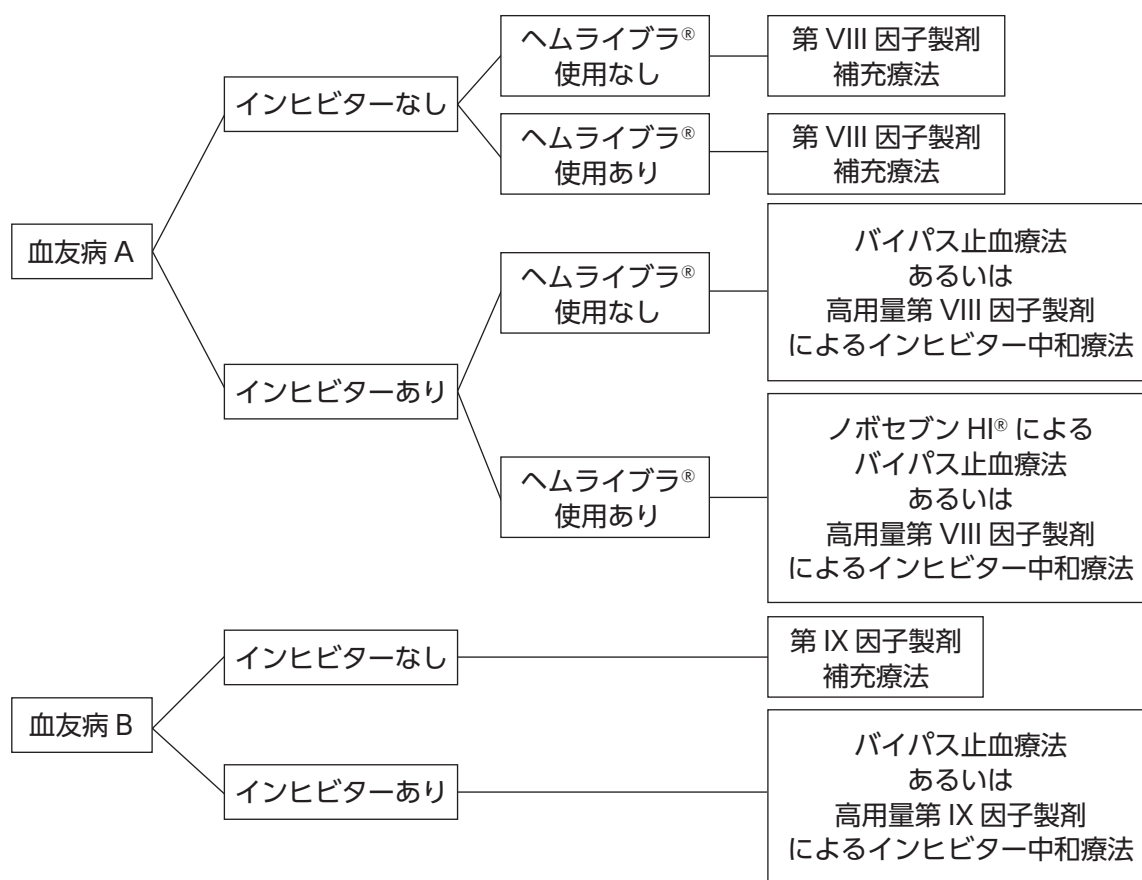


図 3. 血友病の止血治療における第一選択製剤

ヘムライブラ®：FVIII 機能代替二重特異抗体製剤 エミシズマブ
ノボセブン HI®：遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤

注 1. 治療方針について

出血の治療方針や観血的処置時の出血予防方法については、可能な限り通院施設の主治医に連絡し、製剤の選択や投与量について相談するとともに、本診療ガイドや前述の止血治療ガイドラインを参考にした上で決定する。

注 2. 治療に使用する製剤について

治療に使用する製剤は、患者が普段から使用しているものを引き続き使用の方が望ましいが、同じ製剤が入手できない場合、もし院内に他の同効の製剤があれば、それを使用して治療を開始する。

注 3. 病院内で血友病治療製剤がすぐに入手できない場合

日常的に出血症状をきたす血友病患者の大部分は、凝固因子製剤の在宅自己注射療法を実施しており、自宅に在宅自己注射用の製剤を所持している場合がある。重篤な出血症状により搬送された際、院内で血友病治療製剤がすぐに入手できない場合は、緊急避難的に患者が所持している製剤を（有効期限を確認した上で）使用し、止血治療を開始することを考慮すべきである。

- インヒビターのない血友病患者の出血症状に対する凝固因子製剤の初回投与量は、出血の程度によって異なり、おおむね表 2 (p.12) の投与量を参考に投与する。重症の出血にて搬送された場合や、大手術が必要な場合は、まず因子活性を 100% 程度に上昇させる因子量 (血友病 A: 第 VIII 因子製剤を 50 単位/kg 血友病 B: 第 IX 因子製剤を 100 単位/kg) を投与する。止血を維持するためには、これに引き続き一定時間ごとに凝固因子製剤の繰り返し投与 (連続投与) が必要である。
- インヒビターのない血友病患者の止血効果のモニタリングは、APTT 及び FVIII (FIX) 活性を用いて行う。
- ヘムライブラ® を使用中の血友病 A 患者は、APTT が極端に短縮し正常範囲となるが、実際の凝固機能は第 VIII 因子活性に換算して 15% 程度であるため、出血症状の止血治療には不十分である。したがって出血時や観血的処置時には必ず凝固因子製剤を使用した治療が必要である。
- ヘムライブラ® を使用中のインヒビターのない血友病 A には、ヘムライブラ® 非使用例と全く同様の第 VIII 因子製剤補充療法を実施する。ヘムライブラ® を使用中のインヒビター保有血友病 A にも、ヘムライブラ® 非使用例と同様にバイパス止血療法を実施するが、バイパス止血製剤の選択や投与量が異なるため、注意が必要である。

表 1. ヘムライブラ® 使用の有無と止血治療

	ヘムライブラ® 非使用例	ヘムライブラ® 使用例
インヒビターのない血友病 A	FVIII 製剤補充療法	ヘムライブラ® 非使用例と同じ第 VIII 因子補充療法
インヒビター保有血友病 A	バイパス止血療法	ヘムライブラ® 非使用例とは製剤選択や投与量が異なるバイパス止血療法

- インヒビター保有血友病 A 患者の出血症状の治療は、患者のインヒビターの力価や反応性、ヘムライブラ® の使用の有無によって、製剤の選択が変わる場合がある。ヘムライブラ® を使用中の患者は、緊急時患者カードとは別にヘムライブラ® 連絡カードを所持しているので、記載されている施設に必ず連絡を取り、治療方針を問い合わせる必要がある。どうしても治療の詳細が不明な場合は初回に遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤 (商品名: ノボセブン HI®) を 90µg/kg 投与する。
- インヒビター保有血友病 B 患者の出血症状の治療も、患者のインヒビターの力価や反応性によって製剤の選択が変わる場合がある。どうしても治療の詳細が不明な場合は初回にノボセブン HI® を 90µg/kg 投与する。
- 血友病治療について不明な点がある場合は、日本血栓止血学会血友病診療連携委員会のブロック拠点病院、地域中核病院などに問い合わせるとよい。
血友病診療連携委員会の WEB サイト→ <https://www.jsth.org/wordpress/com/jhnc/>

1. 疾患概要

血友病は、血液凝固第 VIII (IX) 因子の量的、質的欠乏に基づく遺伝性出血性疾患である。第 VIII 因子 (FVIII) 欠乏症を血友病 A、第 IX 因子 (FIX) 欠乏症を血友病 B と呼び、いずれも因子活性が 1% 未満のものを重症、1 ~ 5% のものを中等症、5% 以上のものを軽症としている。

重症血友病は出産時の頭蓋内出血や、幼児期から関節内、筋肉内出血などの出血症状によって、大部分が小児期に診断される。しかしながら、因子活性の比較的高い中等症、あるいは軽症の場合は出血症状が顕著ではなく、思春期あるいは成人期の抜歯や外傷、手術時の止血困難、あるいは偶然確認された凝固検査異常をきっかけに診断される場合もある。

2. 主要症状

血友病の出血症状は深部出血症状（疼痛、血腫形成）を中心とし、関節内出血が最も多く、次いで筋肉内出血が多い。血友病 A と血友病 B の間に大きな症状の差異はない。

関節内出血を繰り返すと、関節滑膜に慢性炎症が起こり（慢性滑膜炎）、次第に関節軟骨から骨へと損傷が拡大して（血友病関節症）、最終的には関節拘縮を来す場合がある。

近年の治療の進歩により若年の血友病患者は関節障害の進行が抑制されている症例が多いが、40 歳以上の血友病患者はすでに複数の関節に障害が進行している例が多い。

また、一部の症例は凝固因子の補充により、投与された FVIII (FIX) を宿主の免疫機構が異物として認識し、FVIII (FIX) に対する同種抗体（インヒビター）が産生されることがある。インヒビターが産生された場合は、通常の補充療法が無効となるため、止血治療が困難となり、より関節障害が進行しやすくなる。

3. 救急搬送される可能性と搬送原因

日常的に発症する関節内出血、筋肉内出血、皮下・粘膜出血の大部分は、凝固因子製剤の在宅自己注射、またはかかりつけ医による止血治療によって管理されているため、これらの特に誘因のない自然出血によって救急医療機関に搬送される可能性は少ない。ただし、腸腰筋出血は出血量も多く、周囲の血管や神経の圧迫症状をきたす恐れがあり、気道周囲（咽頭や喉頭など）の出血は気道閉塞による窒息の恐れがあるため、いずれも入院にて十分な止血治療を実施する必要がある。

血友病患者が救急搬送される可能性がある出血症状としては、脳出血、食道静脈瘤や他の消化管疾患からの消化管出血、あるいは大きな外傷による出血、医療機関における観血的処置後の止血困難などが考えられる。

4. 診断

止血スクリーニング検査（血小板数、プロトロンビン時間:PT、活性化部分トロンボプラスチン時間:APTT、フィブリノゲン、フィブリン分解産物:FDP もしくは D-dimer）において、APTT 単独の延長が認められた場合に、FVIII・FIX 活性を測定し、因子活性が 40% 未満の場合、血友病と診断する。von Willebrand 病との鑑別のため、VWF 抗原量、VWF 活性（リストセチンコファクター活性）も同時に測定する必要がある。

また、ループスアンチコアグラントや後天性血友病 A など凝固反応を阻害する抗体による凝固障害を否定するため、ループスアンチコアグラントや FVIII インヒビターの測定も必要である。

5. 出血・観血的処置時の対応

1) 概要

血友病の出血・観血的処置時の止血治療の基本は、FVIII (FIX) 製剤を静脈注射し、欠乏した因子の補充を行うことである(補充療法)。ただし、インヒビター保有例に対しては、これらのFVIII (FIX) 製剤は無効となるため、止血管理には、FVIII (FIX) を経由せずに、主に外因系凝固因子を活性化させて凝固反応を促進するバイパス止血療法が用いられる。

一般的な止血治療の方法については日本血栓止血学会から「インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン 2013 年改訂版」¹⁾「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 2013 年改訂版」²⁾、およびその補遺版³⁾⁴⁾が発行されている。(補遺版は 2013 年以降に発売された新規治療薬について記載したもので、治療の基本的内容は 2013 年改訂版に記載されている) → <http://www.jstth.org/wordpress/guideline/>

ただし、これらのガイドラインの内容は、2013 年時点で販売されていた半減期標準型製剤を用いた場合の投与量、投与間隔であり、その後に発売された半減期延長製剤を用いて治療する場合は、主に投与間隔が異なるため、各薬剤の添付文書を参照する必要がある。

また、最近では出血の予防を目的とした凝固因子代替製剤や凝固再均衡 (Re-balance) 療法製剤といった非因子製剤 (Non-factor 製剤) の開発が進んでいる。

2018 年に発売された FVIII 機能代替二重特異抗体製剤エミシズマブ (商品名：ヘムライブラ[®]) を使用中の血友病 A 症例については、止血治療がヘムライブラ[®] 非使用例と一部異なる点があるため、「血友病患者に対する止血治療ガイドライン：2019 年補遺版 ヘムライブラ[®] (エミシズマブ) 使用について」⁵⁾ や、中外製薬の医師向けサイト → <https://chugai-pharm.jp/contents/ca/055/001/002/> などを必ず参照していただきたい。

2024 年には、凝固再均衡 (Re-balance) 療法製剤コンシズマブ (商品名：アレモ[®]) が発売された。アレモ[®] は、凝固制御因子の一つである Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) の作用を抑制するモノクローナル抗体製剤で、適応はインヒビターを保有する血友病 A/B 症例であるが、主にインヒビターを保有する血友病 B 症例に使用される製剤と考えられる。

ヘムライブラ[®] やアレモ[®] による出血予防を実施中のインヒビター保有血友病に発生した破綻出血のバイパス止血療法には、血栓症の発生リスクが懸念されるため、使用する製剤の選択や投与量が異なる場合があり、注意を必要とする。

搬送された血友病患者の止血治療の方針決定には、血友病 A か B か、インヒビターの有無、普段止血に使用している製剤名と単位数、血友病 A の場合はヘムライブラ[®] を使用しているか否か、そして通院施設、および患者の体重などの情報が必要である。搬送患者が血友病と判明した際には、最初にこれらを確認する。患者は緊急時に提示する緊急時患者カードを所持している場合があり、本カードには患者の止血治療に必要な情報が記載されている。

血友病の止血治療は、近年数々の新しい選択肢が追加され、かなり複雑化しているため、出血の治療方針や観血的処置時の出血予防方法については、可能な限り通院施設の主治医に連絡し、製剤の選択や投与量について相談するとともに、本診療ガイドや上記ガイドラインを参考にした上で決定することが重要である。

本診療ガイドでは出血・観血的処置時の対応について、この概要の後に、2) インヒビターのない血友病に対する止血治療(総論) ①インヒビターのない血友病 A (ヘムライブラ[®] 非使用例)、②インヒビターのない血友病 A (ヘムライブラ[®] 使用例) ③インヒビターのない血友病 B、3) インヒビター

保有血友病に対する止血治療（総論）①インヒビター保有血友病 A（ヘムライブラ® 非使用例）およびインヒビター保有血友病 B ②インヒビター保有血友病 A（ヘムライブラ® 使用例）、に分けて記載する。

2) インヒビターのない血友病に対する止血治療（総論）¹⁾

インヒビターのない血友病に対する止血治療（および観血的処置の出血予防）は、FVIII (FIX) 製剤の補充療法が基本である。FVIII (FIX) 製剤を静脈注射により、凝固因子活性を 100%（以上）に上昇させることが可能であり、健常人と同様の止血機能を（製剤投与中は）維持させることが可能である。したがって、大出血や大手術においても健常人と同様の治療・処置が可能となる。

比較的軽症の出血や侵襲の少ない処置の場合には FVIII (FIX) 活性を 20 ～ 40% に、中等症の出血あるいはやや侵襲強い処置の場合は 40 ～ 80% に、重症の出血や侵襲の大きな処置の場合は 80 ～ 100%（以上）に上昇させる量の FVIII (FIX) 製剤を投与する。（表 2、3 参照）

表 2. 出血時の補充療法

出血の 程度	目標因子 活性	出血症状（例）	体重当たりの初回製剤投与量	
			血友病 A (第 VIII 因子製剤)	血友病 B (第 IX 因子製剤)
軽 症	20-40%	関節内出血（軽度） 筋肉内出血（軽度） 口腔内出血 大きな皮下血腫 頸部，顔面の血腫 止血困難な鼻出血	10-20 単位	20-40 単位
中等症	40-80%	関節内出血（重度） 筋肉内出血（重度） 舌，舌小体，口唇小体からの出血 口蓋裂傷 止血困難な肉眼的血尿	20-40 単位	40-80 単位
重 症	80% 以上	腸腰筋出血 消化管出血 閉塞の恐れのある気道出血	40-50 単位	80-100 単位
	100% 以上	頭蓋内出血 骨折	50 単位以上	100 単位以上

表3. 観血的処置時の補充療法

手術・処置	目標ピーク因子レベル	追加輸注の仕方
歯科治療 抜糸や切開を伴わない場合	原則不要。 止血困難時 20～40%	止血困難であれば、12～24時間おきに出血症状消失まで。
抜糸、または切開を伴う場合	50～80%	処置直前に1回のみ。経過に応じてピーク因子レベルを20～30%以上になるよう1～3日間。
理学療法前	20～40%	実施前に1回のみ。定期補充療法を行っている場合には、輸注日を理学療法の日になるべく合わせる。
関節穿刺	20～40%	必要に応じて1回。
腰椎穿刺	50～80%	12～24時間おきに1～4日間。
上部・下部消化管内視鏡検査 と生検	50～80%	生検など、観血的処置を行った場合は、必要に応じて12～24時間おきに1～4日間。
肝生検	60～80%	必要に応じてトラフ因子レベルを30～40%以上に保つよう1～4日間。持続輸注を行ってもよい。
動脈血ガス測定目的の動脈穿刺、 中心静脈カテーテル挿入	20～40%	必要に応じて1回。
ポート設置	80%以上	必要に応じてトラフ因子レベルを80%以上に保つよう3～5日間。
心臓カテーテル、TACE、 血管造影など	60～80%	必要に応じて12～24時間おきに3～7日間。 処置後持続輸注を行ってもよい。
扁桃腺切除術	80%以上	トラフ因子レベルを40～50%に保つよう5～7日間。また、トラネキサム酸1回15～25mg/kgを1日3～4回内服か1回10mg/kgを1日3～4回の静注を補充療法に併用してもよい。
結石超音波破碎術	60～80%	症状に応じて12～24時間おきに1～2日間。
関節手術	100%以上	トラフ因子レベルを80%以上に保つように5～10日間。その後は理学療法前に準ずる。
開腹・開胸（心血管以外）・ 開頭などの全身麻酔下手術	100%以上	トラフ因子レベルを80%以上に保つように5～10日間。以後はトラフ因子レベルを30%以上に保つよう3～5日間または全抜糸まで。
開心・大動脈などの手術	100%以上	トラフ因子レベルを50%以上に保つように5～10日間。以後はトラフ因子レベルを30%以上に保つよう3～5日間または全抜糸まで。

なお、短期的に FVIII (FIX) 活性が 100% 以上になったとしても、すぐに血栓症のリスクが増加するわけではない。

実際の製剤の使用に関しては、バイアルの含有量が決まっているので、これらをうまく組み合わせ、全量が無駄なく輸注できるよう工夫する必要がある。

治療に使用する製剤 (表 4) は、患者が普段から使用しているものを引き続き使用の方が望ましいが、同じ製剤が入手できない場合、もし院内に他の FVIII (FIX) 製剤があれば、それを使用して治療を開始する。

表 4. 第 VIII・第 IX 因子製剤一覧表

製 剤	商品名	一般名	販売会社
半減期標準型 凝固第 VIII 因子製剤	クロスエイト MC [®]	乾燥濃縮人血液 凝固第 VIII 因子	日本血液製剤機構
	コンコエイトー HT [®] ※		
	コンファクト F [®] ※		
	アドベイト [®]	ルリオクトコグ アルファ	武田薬品工業
	コバールトリイ [®]	オクトコグベータ	バイエル薬品
	ノボエイト [®]	ツロクトコグ アルファ	ノボノルディスク ファーマ
	ヌーイック [®]	シモクトコグ アルファ	藤本製薬
半減期延長型 凝固第 VIII 因子製剤	イロクテイト [®]	エフラロクトコグ アルファ	サノフィ
	アディノベイト [®]	ルリオクトコグ アルファペゴル	武田薬品工業
	ジビー [®]	ダモクトコグ アルファペゴル	バイエル薬品
	イスパロクト [®]	ツロクトコグ アルファペゴル	ノボノルディスク ファーマ
	エイフスチラ [®]	ロノクトコグアルファ	CSL ベーリング ^a
	オルツビーオ [®]	エフアネソクトコグ アルファ	サノフィ
半減期標準型 凝固第 IX 因子製剤	クリスマシン M [®]	乾燥濃縮人血液 凝固第 IX 因子	日本血液製剤機構
	ノバクト M [®]		KM バイオロジクス
	PPSB - HT 「ニチャク」 [®] ※※	乾燥人血液凝固 第 IX 因子複合体	日本製薬
	ベネフィクス [®]	ノナコグアルファ	ファイザー

製 剤	商品名	一般名	販売会社
半減期延長型 凝固第 IX 因子製剤	オルプロリクス®	エフトレノナコグ アルファ	サノフィ
	イデルビオン®	アルブトレペノナコグ アルファ	CSL ベーリング
	レフィキシア®	ノナコグベータペゴル	ノボノルディスク ファーマ

※コンコエイトー HT®、コンファクト F®：von Willebrand 因子含有第 VIII 因子製剤

※※PPSB－HT「ニチャク」：第Ⅱ因子、第Ⅶ因子、第Ⅹ因子を含有するプロトロンビン複合体製剤

FVIII (FIX) 製剤による止血治療効果のモニタリングは、APTT 及び FVIII (FIX) 活性を用いて行う。FVIII (FIX) 活性の測定は多くの施設が受託検査会社に外注しており、結果が返却されるまで時間を要するが、FVIII (FIX) 活性が 50% を超えると APTT は正常範囲となる場合が多いため、APTT のモニタリングだけでは止血機能の評価が不十分である。したがって、通常の止血モニタリングとして APTT を測定しつつ、適時 FVIII (FIX) 活性を測定し、製剤投与量を調節することが重要である。

大出血の場合は、FVIII (FIX) 以外の凝固因子も消費性（希釈性）に低下する可能性があるため、PT、フィブリノゲン値なども定期的に測定し、必要に応じて新鮮凍結血漿などで他の凝固因子も補充する。また、PT や APTT に反映されない第 XIII 因子も消費性に低下するため、適時測定し、必要に応じて第 XIII 因子製剤の補充を行う。

①インヒビターのない血友病 A（ヘムライブラ® 非使用例）¹⁾

インヒビターのない血友病 A に対して、表 2 (p.12)、表 3 (p.12) に準じた FVIII 製剤の補充療法を行うにあたり、目標因子活性を達成するために必要な投与量は下記の式で計算される。

FVIII 必要量 (IU)

$$= (\text{FVIII 活性の目標レベル (\%)} - \text{FVIII 活性のベースラインレベル (\%)}) \times \text{体重} \div 2$$

上記計算式で算出した場合、FVIII 製剤を 10 ～ 20 単位 /kg 投与すれば FVIII 活性は 20 ～ 40% 上昇し、20 ～ 40 単位 /kg 投与すれば 40 ～ 80%、40 ～ 60 単位 /kg 投与すれば 80 ～ 120% 上昇することになる。なお、止血治療に半減期標準型 FVIII 製剤を使用する場合も、半減期延長型 FVIII 製剤を使用する場合も、初回の投与量は基本的に同じである。

半減期標準型 FVIII 製剤の半減期は 8 ～ 10 時間程度（半減期延長製剤では 15 ～ 20 時間程度）であるため、中等度以上の出血症状の場合は、FVIII 製剤を初回投与後、止血の維持のために一定の期間 12 ～ 24 時間毎に繰り返し投与（連続投与）する必要がある。

最近では FVIII の半減期を延長させた製剤が普及しており、これらの半減期はいずれの製剤も約 15 ～ 20 時間程度である。「インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン 2013 年改訂版」においては、半減期標準型製剤を用いた場合の止血治療について記載されているため、半減期延長型 FVIII 製剤を使用する場合は、薬剤の添付文書を参照の上、連続投与の間隔を調整する必要がある。

重症の出血や手術時など、凝固因子活性を長期間高値に安定させる必要がある場合には、シリンジ

ポンプを用いて FVIII 製剤を持続投与する方法もある。半減期標準型 FVIII 製剤を用いて持続投与を実施する場合は、まず目標因子活性までボース投与で FVIII 製剤を輸注し、直後から 4 単位 /kg/hr で持続投与を実施する。厳密には個々の症例により、FVIII の上昇値や半減期が異なるため、初回投与直後、および連続投与・持続投与中には適時これらを測定し、出血の状況に応じた因子活性が得られているかを確認した上で、投与量を調整する必要がある。

半減期延長型 FVIII 製剤の持続投与については、現状では標準的な投与量の目安がないため、個々の症例にその製剤を使用した場合の上昇値および半減期があらかじめ確認されている場合にのみ、そのデータを基に持続投与の量を調整して実施することが望ましい。

②インヒビターのない血友病 A (ヘムライブラ[®] 使用例)⁵⁾

近年、血友病 A においてはインヒビターの有無にかかわらず、ヘムライブラ[®] による出血予防 (止血治療ではない) が実施されている症例が増加している。

ヘムライブラ[®] は FVIII の作用を代替する抗体製剤で、半減期が非常に長く、皮下投与が可能であるが、実際の凝固機能は FVIII 活性に換算して 15% 程度で、投与量を増加させても効果は増強しない。このためヘムライブラ[®] は、日常の出血症状の予防効果はあるが、出血の止血治療には効果が不十分であり、出血時や観血的処置時には必ず別途 FVIII を用いた止血治療が必要になる。ヘムライブラ[®] を使用中のインヒビターのない血友病 A の止血治療は、ヘムライブラ[®] 非使用例と同様、表 2 (p.12)、表 3 (p.12) に準じて FVIII 製剤補充療法を実施する。

ヘムライブラ[®] 使用中は、APTT が実際の凝固機能よりも大幅に短縮するため、APTT および APTT を利用して測定する FVIII 活性、FVIII インヒビターなどの各種検査は、正確な検査値が得られず、止血機能が過大に評価されてしまう。ヘムライブラ[®] 使用中に APTT を利用して測定する検査を実施する場合は、ヘムライブラ[®] の中和抗体を検体に添加した上で実施する必要があるため、注意が必要である。(中和抗体の入手方法については、中外製薬に問い合わせること)

ヘムライブラ[®] の使用中の患者は、出血時の管理が複雑なため、通常は血友病治療を専門とするヘムライブラ導入施設において治療を開始し、日常的な診療をフォロー施設で行っている場合が多い。患者はヘムライブラ[®] 連絡カードを所持しているため、出血時には記載されている施設に連絡を取り、転送・転院を含めて治療方針を決定することが望ましい。

ヘムライブラ[®] の使用中のインヒビターのない血友病 A の出血時の対応は、中外製薬の医師向けサイト→ <https://chugai-pharm.jp/contents/ca/055/001/002/> に詳細が記載されているので、適時参照願いたい。

③インヒビターのない血友病 B¹⁾

インヒビターのない血友病 B に対して、表 2 (p.12)、表 3 (p.12) に準じた FIX 製剤の補充療法を行うにあたり、目標因子活性を達成するために必要な投与量は下記の式で計算される。

FIX 必要量 (IU)

= (FIX 活性の目標レベル (%) - FIX 活性のベースラインレベル (%)) × 体重

上記計算式で算出した場合、FIX 製剤を 20～40 単位 /kg 投与すれば FVIII 活性は 20～40% 上昇し、40～80 単位 /kg 投与すれば 40～80%、80～120 単位 /kg 投与すれば 80～120% 上昇するこ

とになる。

半減期標準型 FIX 製剤を使用する場合も、半減期延長型 FIX 製剤を使用する場合も、初回投与量は基本的に同じである。

治療に使用する製剤は、患者が普段から使用しているものを引き続き使用の方が望ましいが、同じ製剤が入手できない場合、もし院内に他の FIX 製剤があれば、それを使用して治療を開始する。

半減期標準型 FIX 製剤の半減期は 20 ～ 24 時間程度で、半減期延長型 FIX 製剤では製剤ごとに半減期が大きく異なる。血友病 A と同様、中等度以上の出血症状の場合は、FIX 製剤を初回投与後、止血の維持のために一定の期間繰り返し投与（連続投与）する必要がある。（投与間隔は製剤ごとに異なるため、各薬剤の添付文書を参照のこと）

重症の出血や手術時など、凝固因子活性を長期間高値に安定させる必要がある場合には、シリンジポンプを用いて FIX 製剤を持続投与する方法もある。FIX の上昇値や半減期は、FVIII に比較して製剤の種類や個々の症例ごとに大きく異なるが、半減期標準型 FIX 製剤を用いて持続投与を実施する場合は、まず目標因子活性までボラス投与で FIX 製剤を輸注し、直後から 5 単位 /kg/hr を目安に持続投与を実施する。ただし、半減期延長型 FIX 製剤は、半減期が非常に長い製剤も多いため、必ずしも持続投与による止血管理が必要な（望ましい）わけではない。いずれにせよ、初回投与直後、および連続投与・持続投与中には適時これらを測定し、出血の状況に応じた因子活性が得られているかを確認した上で、投与量を調整する必要がある。

3) インヒビター保有血友病に対する止血治療（総論）²⁾

血友病 A (B) 患者に FVIII (FIX) 製剤を投与した場合、一部の症例には投与された FVIII (FIX) に対する同種抗体が産生される場合があり、これを FVIII (FIX) インヒビターと呼ぶ。

インヒビターの力価はベセスダ単位 (BU) /mL で表記され、正常血漿中の FVIII (FIX) 活性を 50% 中和する抗体力価を 1BU/mL としている。インヒビターはその力価によって、高力価 (5 BU/mL 以上)、低力価 (5 BU/mL 未満) に区分される。また FVIII (FIX) 製剤投与後の反応性にも違いがあり、FVIII (FIX) 製剤の補充を続けても常に 5 BU/mL 未満の低い抗体量で推移するローレスポンダーと、第 VIII (FIX) の補充 1 週間以内に急速に抗体量が増加し、一度でも 5 BU/mL 以上になったことがあるハイレスポンダーに区分される。

インヒビター保有血友病症例は、FVIII (FIX) 製剤を投与しても効果が得られないため、大部分の症例には、FVIII (FIX) を経由せずに外因系凝固因子を活性化させて凝固反応を促進するバイパス止血療法が用いられる。一方、インヒビターが低力価の症例の一部は、大量の FVIII (FIX) 製剤によるインヒビター中和療法（中和療法）が用いられる場合もある。

インヒビター保有血友病症例の止血治療におけるバイパス止血療法と中和療法の選択は、患者の現在のインヒビター力価 (< 5 BU/mL か ≥ 5 BU/mL か)、FVIII (FIX) 製剤投与後の反応性（ローレスポンダーかハイレスポンダーか）、および出血症状の重症度（軽度か重度か）、の組み合わせにより決定される。（表 5 参照）

バイパス止血療法に用いられる薬剤には、活性型プロトロンビン複合体製剤 (aPCC) (乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体 商品名：ファイバ静注用 1000[®] 製造販売元：武田薬品工業株式会社)、遺伝子組み換え型活性化第 VII 因子製剤 (rFVIIa) (エプタコグ アルファ 商品名：ノボセブン HI 静注用シリンジ[®] 製造販売元：ノボノルディスクファーマ株式会社)、あるいは凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子製剤 (FVIIa/X) (乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子 商品名：バイクロッ

表 5. インヒビター保有血友病症例の止血治療における薬剤選択

最新の インヒビター値	反応性（出血症状）	第 1 選択	第 2 選択
低力価 (<5BU/mL)	ローレスポonder	高用量 FVIII (FIX) 製剤	バイパス止血製剤
	ハイレスポonder (軽中等度の出血、手術)	バイパス止血製剤	高用量 FVIII (FIX) 製剤
	ハイレスポonder (重度の出血、手術)	高用量 FVIII (FIX) 製剤	バイパス止血製剤
	反応性不明	高用量 FVIII (FIX) 製剤	バイパス止血製剤
高力価 (≥ 5BU/mL)		バイパス止血製剤	血漿交換後高用量 FVIII (FIX) 製剤
力価不明	ローレスポonder	高用量 FVIII (FIX) 製剤	バイパス止血製剤
	ハイレスポonder	バイパス止血製剤	(血漿交換後) 高用量 FVIII (FIX) 製剤
	反応性不明	バイパス止血製剤	高用量 FVIII (FIX) 製剤

ト[®] 製造販売：KM バイオロジクス株式会社 プロモーション提携：一般社団法人日本血液製剤機構）の 3 種類がある。表 6 にそれぞれの投与法・投与量を示す。

なお、ヘムライブラ[®] やアレモ[®] による出血予防を実施中に発生した破綻出血に対するバイパス止血療法には、血栓症の発生リスクが懸念されるため、使用する製剤の選択や投与量が異なる場合があり、注意を必要とする。

表 6. バイパス止血製剤の特徴

製 剤	血漿由来活性型複合 プロトロンビン製剤 (aPCC)	遺伝子組換え活性型 凝固第 VII 因子製剤 (rFVIIa)	血漿由来第 X 因子 加活性化第 VII 因子製剤 (FVIIa/X)
商品名	ファイバ静注用 1000 [®]	ノボセブン HI 静注用 シリンジ [®]	バイクロット [®]
推奨される 用法・用量	50 ～ 100 単位 /kg 8 ～ 12 時間毎 1 ～ 3 回	90μg/kg (初回) その後は 60 ～ 120μg/kg (1 回) を 2 ～ 3 時間ごと	FVIIa として 60 ～ 120μg/kg 1 回
コメント	1 日最大投与量は 200 単位 /kg を超えない		追加投与は、8 時間以上の 間隔をあけて行い、初回投 与量と合わせて、180μg/kg を超えない

各薬剤の止血効果の優劣を示すエビデンスはないため、いずれの薬剤を用いて止血管理を開始しても構わないが、日常の出血症状に対して使用している製剤が確認されている場合は、その製剤を用いて止血管理を実施するのが望ましい。

なお、バイパス止血療法は、APTT その他の凝固検査にその効果が反映されないため、モニタリングが困難であり、現状では臨床症状の改善の度合いによって、効果を判定する以外に方法がない。

一方、インヒビター力価が < 5 BU/mL の低値の場合は、高用量の FVIII (FIX) 製剤を投与し、インヒビターを中和して、止血機能を正常化させる中和療法もある。中和療法はバイパス止血療法とは異なり、その効果を APTT や FVIII (FIX) 活性でモニタリングが可能である。

中和療法を実施する場合は、血液中のインヒビターを中和するのに必要な FVIII (FIX) 量を、以下の式で計算する。実際の止血治療には以下の中和量に加えて、表 2 (p.12)、表 3 (p.12) に示す止血治療に必要な因子量を追加投与する必要がある。

中和量

$$= 40 \times \text{体重(kg)} \times \{(100 - \text{ヘマトクリット値(\%)}) / 100\} \times \text{インヒビター値 (BU/mL)}$$

仮にヘマトクリット値を 50% とすると、

$$\text{中和量} = 20 \times \text{体重 (kg)} \times \text{インヒビター値 (BU/mL)}$$

となり、これに止血治療に必要な FVIII (FIX) 量を加えた量の製剤を初回に投与する。

その後は引き続き、止血の維持のために一定の期間 FVIII (FIX) 製剤を繰り返し投与 (連続投与) あるいは持続投与する必要がある。(血友病 A : p.14 ①インヒビターのない血友病 A (ヘムライブラ® 非使用例) 参照、血友病 B : p.16 ③インヒビターのない血友病 B 参照)

インヒビター保有例においては FVIII (FIX) のクリアランスが亢進している場合があるため、適時 APTT および FVIII (FIX) 活性をモニタリングし、十分な止血効果が得られているかを確認する必要がある。また、FVIII (FIX) 製剤を投与した 4～7 日後に、FVIII (FIX) に反応してインヒビター値が上昇するため、中和療法の効果が減弱・消失することにも留意する必要がある。

以上、インヒビター保有血友病症例の止血治療は、製剤の選択や投与量、止血モニタリングが非常に複雑となるため、専門施設で実施する方が望ましい。

①インヒビター保有血友病 A (ヘムライブラ® 非使用例) およびインヒビター保有血友病 B²⁾

インヒビター保有血友病 A (ヘムライブラ® 非使用例) およびインヒビター保有血友病 B の止血治療は前述の総論のとおり、患者の現在のインヒビター力価 (< 5 BU/mL か ≥ 5 BU/mL か)、FVIII (FIX) 製剤投与後の反応性 (ローレスポンダーかハイレスポンダーか)、および出血症状の重症度 (軽度か重度か)、の組み合わせにより、バイパス止血療法または中和療法を決定し (p.17 表 5 参照)、p.18 を参考に止血管理を実施する。

ただし、血友病 B インヒビター保有例にファイバ®を用いた場合、ファイバ®に含有されている FIX に反応して、投与後のインヒビター力価が上昇したり、アナフィラキシー症状やネフローゼを発症する症例があるため、ファイバ®を使用してもこれらの副作用が発生しないと確認されている症例以外は、ノボセブン HI®あるいはバイクロット®を使用する方が安全である。

血友病 A インヒビター保有例にファイバ®を用いた場合は、アナフィラキシー症状やネフローゼを発症する可能性はないが、ファイバ®に FVIII の断片が含有されているため、投与後にインヒビター

力価が上昇する可能性がある。

2024年に発売された凝固再均衡 (Re-balance) 療法製剤コンシズマブ (商品名：アレモ[®]) は、インヒビターを保有する血友病 A/B 症例の出血予防に使用可能で、今後主としてインヒビターを保有する血友病 B 症例に使用されると考えられる。アレモ[®] 投与中に発生した破綻出血の止血治療には、どのバイパス止血製剤を用いても構わないが、アレモ[®] とバイパス止血製剤の併用による血栓症の発生が懸念されるため、バイパス止血製剤は各製剤の承認されている投与間隔で承認されている最低用量を投与する、ファイバ[®] については 24 時間以内の最高用量を体重 1kg 当たり 100 単位を上限とすることが望ましい、とされている。アレモ[®] を使用中の患者は、出血時の治療方法を記載した連絡カードを所持している場合があるので、それを参考に止血治療を実施することが望ましい。

なお、血友病インヒビター保有例のインヒビターの力価や反応性、普段止血治療に使用している製剤、ヘムライブラ[®] やアレモ[®] 使用の有無などの詳細が不明な場合には、まずノボセブン HI[®] (90µg/kg) によるバイパス止血療法を実施する。

②インヒビター保有血友病 A (ヘムライブラ[®] 使用例)⁵⁾

現在、大部分のインヒビター保有血友病 A 症例に対しては、ヘムライブラ[®] の定期投与による出血予防が実施されている。前述のとおり、ヘムライブラ[®] の凝固機能は FVIII 活性に換算して 15% 程度で、投与量を増加させても効果は増強しない。このためヘムライブラ[®] は、出血の止血治療には効果が不十分であり、出血時や観血的処置時には必ず別途バイパス止血療法または中和療法を併用する必要がある。バイパス止血療法と中和療法のいずれを選択するかについては、ヘムライブラ[®] 非使用例と同様表 5 (p.17) を参考に決定する。

ヘムライブラ[®] を使用中の血友病 A インヒビター保有例に対するバイパス止血療法は、製剤の選択や投与量が異なるため、注意が必要である。

ヘムライブラ[®] とバイパス止血製剤 (特にファイバ[®] およびバイクロット[®]) を併用した場合には、血栓塞栓症、血栓性微小血管症を発症する可能性が高くなるため、ヘムライブラ[®] による出血予防を開始した後に発症した出血症状に対しては、原則としてノボセブン HI[®] による止血治療が推奨される。ヘムライブラ[®] と併用する際のノボセブン HI[®] の初回投与量は 90µg/kg 以下とする。

ノボセブン HI[®] による止血効果が不十分で、やむを得ずバイクロット[®] を使用せざるを得ない場合は初回投与量を 60µg/kg 以下、ファイバ[®] を使用せざるを得ない場合は初回投与量を 50U/kg 以下とし、止血を達成できると考える最低用量にとどめる必要がある。

一方、ヘムライブラ[®] を使用中のインヒビター保有血友病 A の現在のインヒビター力価が < 5 BU/mL の低値の場合は、出血の程度により中和療法も選択肢の一つとなる。この場合の FVIII 製剤の投与量は、ヘムライブラ[®] 非使用例と同じである。(p.18 参照)

ヘムライブラ[®] を使用した場合は、APTT が実際の凝固機能よりも大幅に短縮し、通常の方法では APTT、FVIII 活性、FVIII インヒビター力価が正確に測定できず、止血機能が過大に評価されてしまう。中和療法の効果のモニタリングに使用する APTT、FVIII 活性、FVIII インヒビター力価を測定するためには、ヘムライブラ[®] に対する中和抗体を混和してからこれらを測定する必要がある。(中和抗体の入手方法については、中外製薬に問い合わせること)

なお、ヘムライブラ[®] を使用中の血友病 A インヒビター保有例においても、インヒビターの力価や反応性、普段止血治療に使用している製剤などの詳細が不明な場合には、まずノボセブン HI[®] (90µg/kg) によるバイパス止血療法を開始する。

ヘムライブラ®の使用中の患者は、出血時の管理が複雑なため、通常は血友病治療を専門とするヘムライブラ導入施設において治療を開始し、日常的な診療をフォロー施設で行っている場合が多い。患者はヘムライブラ®連絡カードを所持しているため、出血時には記載されている施設に連絡を取り、転送・転院を含めて治療方針を決定することが望ましい。

ヘムライブラ®の使用中のインヒビター保有先天性血友病 A の出血時の対応は、中外製薬の医師向けサイト→<https://chugai-pharm.jp/contents/ca/055/001/001/> に詳細が記載されているので、適時参照願いたい。

6. 病院内で血友病治療製剤がすぐに入手できない場合の対処方法

日常的に出血症状をきたす血友病患者の大部分は、凝固因子製剤の在宅自己注射療法を実施しており、自宅に在宅自己注射用の製剤を所持している場合がある。重篤な出血症状により搬送された際、院内で血友病治療製剤がすぐに入手できない場合は、緊急避難的に患者が所持している製剤を（有効期限を確認した上で）使用し、止血治療を開始することを考慮すべきである。

また、一部の凝固因子製剤に関しては、夜間や休日などの業務時間外でも、下記の医薬品卸売業者に発注することで薬剤が供給される場合がある。

第 VIII 因子製剤

- ・ヌーイック®（藤本製薬）
各スズケングループ担当支店に問い合わせ
- ・エイフスチラ®（CSL ベーリング）
北海道：(株)モロオ、九州：富田薬品(株)、
その他の地域：アルフレッサ グループ会社に問い合わせ
- ・アドベイト静注用キット®（250 単位のみ 武田薬品工業）
メディパルグループに取引のある病院
平日 8:00 ～ 17:00：SPLine 株式会社 TEL：03-3562-8300
平日 17:00 ～ 翌 8:00 土・日・祝 24 時間：コールセンター TEL：0120-435-195

第 IX 因子製剤

- ・イデルビオン®（CSL ベーリング）
北海道：(株)モロオ、九州：富田薬品(株)、
その他の地域：アルフレッサ グループ会社に問い合わせ

バイパス止血製剤

- ・ファイバ静注用 1000®（武田薬品工業）
メディパルグループに取引のある病院
平日 8:00 ～ 17:00：SPLine 株式会社 TEL：03-3562-8300
平日 17:00 ～ 翌 8:00 土・日・祝 24 時間：コールセンター TEL：0120-185-268
Takeda Medical Site：https://www.takedamed.com/page.jsp?id=1048449
- ・ノボセブン HI 静注用シリンジ®（ノボ ノルディスクファーマ）
ノボケア相談室
月曜日から金曜日（祝日・会社休日を除く） TEL：0120-180363
夜間及び土日・祝日・会社休日 TEL：0120-359516
- ・バイクロット®（KM バイオロジクス）
各スズケングループ担当支店に問い合わせ

7. 血友病とは関連のない疾患・症状で搬送された場合

血友病症例が血友病とは関連のない疾患・症状で搬送された場合、出血症状がなく、観血的処置も不要であれば、搬送の原因となった疾患の治療を通常通り実施すれば良い。ただし、血栓性疾患を合併した場合の抗血栓療法（抗血小板療法および抗凝固療法）の実施に関しては、出血傾向を増悪させる可能性がある。抗血栓療法の実施にあたっては、血友病の治療を行っている主治医または専門家と調整の上、抗血栓療法実施の可否や薬剤の投与量、および抗血栓療法中の血友病の治療方針を決定していく必要がある。

8. 参考文献

- 1) 藤井 輝久, 他. インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン 2013 年改訂版. 日本血栓止血学会誌 24 巻 6 号 Page619-639, 2013.
- 2) 酒井 道生, 他. 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 2013 年改訂版. 日本血栓止血学会誌 (0915-7441)24 巻 6 号 Page640-658, 2013.
- 3) 藤井 輝久, 他. 血友病患者に対する止血治療ガイドライン 2014 年補遺版. 日本血栓止血学会誌 26 巻 1 号 Page75-78, 2015.
- 4) 藤井 輝久, 他. 血友病患者に対する止血治療ガイドライン 2015 年補遺版. 日本血栓止血学会誌 27 巻 1 号 Page107-114, 2016.
- 5) 徳川 多津子, 他. 日本血栓止血学会 血友病患者に対する止血治療ガイドライン 2019 年補遺版 ヘムライブラ (エミシズマブ) 使用について. 日本血栓止血学会誌 31 巻 1 号 Page93-104, 2020.

2 | von Willebrand 病 (VWD)

ポイント

- von Willebrand 病 (VWD) は遺伝性出血性疾患の中では最も頻度が高い疾患であるが、出血症状は軽い症例が多い。
- 出血症状で救急搬送される可能性としては、小児期の反復する鼻出血、外傷による止血困難、卵巣出血等の婦人科的出血、消化管病変からの大量出血、あるいは脳出血などが考えられる。
- 凝固スクリーニング検査 (血小板数、PT、APTT、フィブリノゲン、FDP・D-dimer) では APTT の単独延長が認められるが、全て正常値を示す症例も少なくない。ただし、von Willebrand 因子 (VWF) の欠乏により血小板粘着機能は低下している。
- 救急医療現場における重篤な出血の治療や観血的処置時の出血抑制には、必ず VWF 含有製剤を用いた止血治療が必要である。
- 一般的な VWD の診断と治療に関しては、日本血栓止血学会から「von Willebrand 病の診療ガイドライン 2021 年版¹⁾」が発行されている。
→ [https://www.jsth.org/wordpress/wp-content/uploads/2015/04/von-Willebrand 病の診療ガイドライン 2021 年版 .pdf](https://www.jsth.org/wordpress/wp-content/uploads/2015/04/von-Willebrand%20病の診療ガイドライン%202021%20年版.pdf)
- 搬送された VWD 患者の止血治療の方針決定には、普段止血に使用している製剤名と単位数、通院施設、および患者の体重などの情報が必要である。搬送患者が VWD と判明した際には、最初にこれらを確認する。
- 患者は緊急時に提示する 2 つ折りの緊急時患者カード (下図) を所持している場合があり、本カードには患者の止血治療に必要な情報が記載されている。

外側

わたしは

出血性疾患

を

もっています

出血の治療や手術時には 凝固因子製剤の投与が必要 です

至急 裏面の医療機関に連絡してください

氏名：

生年月日：

西暦

年

月

日

住所：

緊急連絡先：

通院医療機関・診療科

1

病院・

科

担当医

連絡先（平日昼間）

連絡先（休日・夜間）

2

病院・

科

担当医

連絡先（平日昼間）

連絡先（休日・夜間）

内側

診断名

因子活性：%

インヒビター

有

・

無

出血の治療に使用している製剤：

投与量：

単位：mg

▪ 上記製剤がない場合は、他の因子製剤でも出血傾向の抑制が期待できます。

▪ 出血の場合は単位：mg をできるだけ早急に投与して下さい。

自由記載欄

この印刷物は、令和3年度労働科学研究開発補助金（エイズ対策創制研究事業）を要約作成いたしました。
エイズ予防指針に基づく対策の推進と意識のための研究（研究代表者 自販理絵・研究分担者 日笠剛）

- 出血の治療方針や観血的処置時の出血予防方法については、可能な限り通院施設の主治医に連絡し、製剤の選択や投与量について相談するとともに、本診療ガイドや前述の診療ガイドラインを参考にした上で決定する。

- VWF 含有製剤には、ヒト血漿由来 VWF 含有第 VIII 因子製剤 (商品名：コンファクト F 注射用[®]) と遺伝子組み換え VWF 製剤 (商品名：ボンベンディ 静注用 1300[®]) の 2 種類があり、コンファクト F[®] は VWF と凝固第 VIII 因子 (FVIII) の両方を同時に補充可能だが、ボンベンディ[®] は VWF のみしか補充できない。
- VWD 患者の出血症状に対する VWF 含有製剤の初回投与量は、出血の程度によって異なり、おおむね表 7、8 (p.25) の投与量を参考に投与する。重症の出血にて搬送された場合や、大手術が必要な場合は、まず因子活性を 100% 程度に上昇させる因子量 (VWF として 50 単位 /kg) を投与する。止血を維持するためには、これに引き続き一定時間ごとに VWF 含有製剤の繰り返し投与 (連続投与) が必要である。
- VWD の止血治療にコンファクト F[®] を用いる場合は、製品名に記載されている FVIII の単位数ではなく、製品のパッケージに記載されている VWF の単位数を基準に投与量を決定する。
- 一部の患者は VWF 含有製剤の在宅自己注射療法を実施しているため、病院内で VWF 含有製剤がすぐに入手できない場合は、患者が在宅自己注射用に所持している製剤を (有効期限を確認した上で) 使用し、できるだけ速やかに止血治療を開始することを考慮すべきである。

1. 疾患概要

von Willebrand 病 (VWD) は、血小板の粘着作用と、凝固第 VIII 因子 (FVIII) の安定化作用を有する von Willebrand 因子 (VWF) の量的あるいは質的な欠乏により発症する遺伝性出血性疾患である。VWD は遺伝性出血性疾患の中では最も頻度が高い疾患であるが、症状がほとんど無い症例も多い。

2. 主要症状

出血症状は血小板粘着機能障害による皮下・粘膜出血を特徴とするが、一部の VWD は、FVIII の欠乏によって血友病 A と類似する関節内出血や筋肉内出血も発症する。一般的には幼少時から出血症状が認められるが、軽症の場合は年長になってから外傷や手術、分娩時に止血困難をきたして診断される場合も多い。一部の VWD は消化管の血管異形成を発症しやすく、繰り返す消化管出血をきたす症例もある。

3. 救急搬送される可能性と搬送原因

小児期の反復する鼻出血、初潮時の大出血などによって救急医療機関を受診する可能性があるが、それ以外の出血症状はおおむね軽く、特に誘因のない自然出血によって救急搬送される可能性は低い。救急搬送が必要な出血症状としては、卵巣出血等の婦人科的出血、血管異形成あるいは他の消化管病変からの大量出血、脳出血の発症、あるいは大きな外傷などが考えられる。

4. 診断¹⁾

凝固スクリーニング検査 (血小板数、PT、APTT、フィブリノゲン、FDP・D-dimer) では APTT の単独延長が認められるが、全て正常値を示す症例も少なくない。VWD が疑われる場合は、VWF 抗原量、VWF 活性 (リストセチンコファクター活性)、FVIII 活性 (FVIII : C) を測定し、VWF 活性または VWF 抗原量が 30% 未満の場合を VWD と診断する。ただし、有意な出血症状があり VWF 値が 30-50 % の場合も、VWD を除外することはできない。

5. 出血・観血的処置時の対応¹⁾

1) 概要

VWD の止血治療は、低下した VWF 及び FVIII を補正することにより、出血の治療、および観血的処置時の出血を抑制することである。現在、我が国において VWF 及び FVIII の補正に使用可能な薬剤は、血管内皮細胞から内在性の VWF を放出させる酢酸デスマプレシン (l-deamino-8-D-arginine vasopressin : DDAVP) と、経静脈的に VWF を補充する VWF 含有製剤の 2 種類である。

DDAVP は症例によって効果の違いが著しく、一部の症例には無効、一部の症例には禁忌となるため、救急医療現場における出血の治療や観血的処置時には、VWF 含有製剤を用いる方が確実な止血が可能である。

一般的な VWD の診断と治療に関しては、日本血栓止血学会から「von Willebrand 病の診療ガイドライン 2021 年版¹⁾」が発行されている。

→ [https://www.jsth.org/wordpress/wp-content/uploads/2015/04/](https://www.jsth.org/wordpress/wp-content/uploads/2015/04/von-Willebrand%20病の診療ガイドライン%202021%20年版.pdf)

von-Willebrand 病の診療ガイドライン 2021 年版 .pdf

搬送された VWD 患者の止血治療の方針決定には、普段止血に使用している製剤名と単位数、通院施設、および患者の体重などの情報が必要である。搬送患者が VWD と判明した際には、最初にこれらを確認する。

患者は緊急時に提示する 2 つ折りの緊急時患者カードを所持している場合があり、本カードには患者の止血治療に必要な情報が記載されている。

出血の治療方針や観血的処置時の出血予防方法については、可能な限り通院施設の主治医に連絡し、製剤の選択や投与量について相談するとともに、本診療ガイドや「von Willebrand 病の診療ガイドライン 2021 年版¹⁾」を参考にした上で決定する。

2) VWF 含有製剤

VWF 含有製剤には、ヒト血漿由来 VWF 含有第 VIII 因子濃縮製剤 (pdVWF/FVIII 製剤) (乾燥濃縮人血液凝固第 VIII 因子 商品名: コンファクト F 注射用[®] 製造販売: KM バイオロジクス株式会社・販売元: 一般社団法人日本血液製剤機構) と遺伝子組み換え VWF 製剤 (rVWF 製剤) (ボニコグアルファ 商品名: ボンベンディ 静注用 1300[®] 製造販売元: 武田薬品工業株式会社) の 2 種類がある。両者の違いは FVIII を含有するか否かで、コンファクト F[®] は VWF と FVIII を同時に補充することが可能であるが、ボンベンディ[®] は VWF 単独製剤であるため、FVIII も至急に補充する必要がある場合は、FVIII 製剤を併用する必要がある。(ボンベンディ[®] を単独投与した場合は、患者本人の内在性 FVIII が安定化され、FVIII 活性は徐々に上昇し、24 時間後にピークとなる) したがって、救急搬送を必要とする重篤な出血の初期治療には、コンファクト F[®] の方が利便性が高いと考えられる。

なお、コンファクト F[®] は VWF と FVIII の含有量が大きく違い、VWF が FVIII の 2.4 倍含有されている。製剤の名称は FVIII の含有量を基準に記載されているが (例: コンファクト F 注射用 1000[®] = FVIII が 1000 単位含有されている)、製品のパッケージには VWF と FVIII の両方の単位数が併記されているため、投与量は必ず VWF の単位数 (例: コンファクト F 注射用 1000[®] の VWF 含有量は 2400 単位) を基準に決定する。

コンファクト F[®] とボンベンディ[®] の投与量の目安を表 7、8 に示す。

表 7. 出血・観血的処置時のコンファクト F® 静注用の投与量

	目標因子活性	初回投与量	維持投与量	投与期間
大手術	>100% day1 >50% day2 ~	50 ~ 60 IU/kg	20 ~ 40IU/kg 8 ~ 24 時間毎	7 ~ 14 日
小手術	>50 ~ 80% day1 >30% ~ 50% day2 ~	30 ~ 60 IU/kg	20 ~ 40IU/kg 12 ~ 48 時間毎	3 ~ 5 日
抜歯・侵襲処置	>50%	20 ~ 40 IU/kg	単回投与	1 日
分娩・産褥 (VWF 活性・FVIII 活性 が 50% 未満の場合)	>100% day1 >50% day2 ~	40 ~ 50 IU/kg	20 ~ 40IU/kg 12 ~ 48 時間毎	3 ~ 5 日
自然出血 (軽症～中等症)	>50 ~ 80% day1 >30% day2 ~	20 ~ 40 IU/kg	20 ~ 40IU/kg 12 ~ 48 時間毎	1 ~ 3 日
自然出血 (重症)	>100% day1 >50% day2 ~	50 IU/kg	20 ~ 40IU/kg 8 ~ 24 時間毎	7 ~ 10 日

投与量は FVIII 活性ではなく VWF 活性を基準に投与すること。

表 8. 出血・観血的処置時のボンベンディ 静注用 1300® の投与量

出血の種類	初回投与量	初回以降の投与量 (または、臨床的に必要とされる期間)
軽度出血 (鼻出血、口腔出血、月経過多など)	40 ~ 50IU/kg	40 ~ 50 IU/kg を 8 ~ 24 時間ごと
大出血 (重度または難治性の鼻出血、月経過多、 消化管出血、中枢神経系の外傷、関節 出血、外傷性出血など)	50 ~ 80IU/kg	40 ~ 60 IU/kg を約 2 ~ 3 日間、 8 ~ 24 時間ごと
手術の種類	血漿中目標ピーク値	
	VWF : RCo (%)	FVIII : C (%)
小手術	50 ~ 60	40 ~ 50
大手術	100	80 ~ 100

参考) VWD 症例において、目標因子活性を達成するために必要な投与量は下記の式で計算される。

VWF 必要量 (IU) =
(VWF 活性の目標レベル (%) - VWF 活性のベースラインレベル (%)) × 体重 ÷ 2

FVIII 必要量 (IU) =
(FVIII 活性の目標レベル (%) - FVIII 活性のベースラインレベル (%)) × 体重 ÷ 2

VWF の血中半減期は約 16 時間であるため、中等度以上の出血症状の場合は、VWF 含有製剤を初回投与後、止血の維持のために一定の期間 8 ～ 24 時間毎に（連続投与）する必要がある。

個々の症例により、VWF および FVIII の上昇値や半減期は異なるため、初回投与直後、および連続投与・持続投与中には適時これらを測定し、出血の状況に応じた因子活性が得られているかを確認した上で、投与量を調整する必要がある。

6. 病院内で VWF 含有製剤がすぐに入手できない場合の対処方法

日常的に出血症状をきたす一部の VWD 患者は、VWF 含有製剤の在宅自己注射療法を実施している場合があり、これらの患者は自宅に製剤を所持している場合がある。重篤な出血症状により搬送された際、院内で VWF 含有製剤がすぐに入手できない場合は、緊急避難的に患者が所持している製剤を（有効期限を確認した上で）使用し、できるだけ速やかに止血治療を開始することを考慮すべきである。

上記方法によっても VWF 含有製剤が使用できない場合には、新鮮凍結血漿 (FFP)、またはクリオプレチピテートを用いて、可能な範囲で VWF を補充する必要がある。重篤な出血については血管塞栓術の適応を考慮する。

その他、補助的な止血治療薬として、トラネキサム酸、イプシロンアミノカプロン酸などの抗線溶剤、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム、ビタミン C などの血管増強剤なども使用（併用）可能であるが、重篤な出血に対する効果は限定的である。

7. VWD とは関連のない疾患・症状で搬送された場合

VWD 症例が VWD とは関連のない疾患・症状で搬送された場合、出血症状がなく、観血的処置も不要であれば、搬送の原因となった疾患の治療を通常通り実施すれば良い。ただし、血栓性疾患を合併した場合の抗血栓療法（抗血小板療法および抗凝固療法）の実施に関しては、出血傾向を増悪させる可能性がある。抗血栓療法の実施にあたっては、VWD の治療を行っている主治医または専門家と調整の上、抗血栓療法実施の可否や薬剤の投与量、および抗血栓療法中の VWD の治療方針を決定する必要がある。

8. 参考文献

- 1) 日笠 聡, 他. von Willebrand 病の診療ガイドライン 2021 年版. 日本血栓止血学会誌 32 巻 4 号 Page413-481, 2021.
- 2) 日笠 聡, 他. von Willebrand 病の診療ガイドライン 2021 年版 修正 2022 年 2 月. 日本血栓止血学会誌 33 巻 3 号 Page372-374, 2022.

後天性疾患

1 | 免疫性血小板減少症（特発性血小板減少性紫斑病）（ITP）

ポイント

- 免疫性血小板減少症（ITP）は、血小板膜蛋白に対する自己抗体が発現し、血小板の破壊が亢進することによって血小板減少を来す自己免疫性疾患である。
- ITPにおいて一般的に皮下出血などの出血症状が明らかになるのは、血小板数5万/μL以下である。皮下出血以外の口腔内出血、鼻出血、下血、血尿などは、血小板数が1万/μL以下に減少した例で認められることが多い。
- 救急搬送を必要とするような重篤な出血症状を発症する例は比較的少ないが、血小板著減例では頭蓋内出血や消化管出血など重篤な臓器出血をきたすことがある。また血小板数が低値の慢性ITP患者が何らかの外傷、疾病などによって救急搬送され、その一部に出血症状が合併している場合がある。
- ITPには疾患特異的な診断法がなく、基本的には除外診断となる。
- 一般的なITPの診断と治療については、厚生労働省難治性疾患政策研究事業 血液凝固異常症等に関する研究班から「成人特発性血小板減少性紫斑病の参照ガイド 2019年改定版」が発行されている。
→ https://www.jstage.jst.go.jp/article/rinketsu/60/8/60_877/_article/-char/ja/
- 重篤な出血や観血的処置時には、迅速に血小板数を回復させるためにメチルプレドニゾロンパルス療法、免疫グロブリン大量療法、血小板輸血、およびこれらの併用療法が用いられる。
- 免疫グロブリン大量療法は、完全分子型免疫グロブリン400mg/kg/dayを5日間連続して点滴静注する。メチルプレドニゾロンパルス療法は、1g/dayを3日間連続して点滴静注する。血小板輸血は10～20単位の濃厚血小板製剤を投与する。
- 血小板輸血は、血小板が減少する血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）やヘパリン起因性血小板減少症（HIT）においては、血栓症状を増悪させるため禁忌である。したがって、溶血所見（ビリルビンやLDHの上昇と貧血）の合併などTTPを疑う所見がある場合は、血小板輸血を安易に実施すべきではない。
- これらの急性期治療は、おおむね効果が一過性であるため、引きつづいて経口プレドニゾロンを用いた維持療法を実施する。
- 出血症状が軽微、あるいは無症状の場合、ヘリコバクター・ピロリ感染があれば除菌療法を実施する。ヘリコバクター・ピロリ感染がない場合、あるいは除菌によっても血小板数が2～3万/μL以上に回復しない場合は、まず副腎皮質ステロイド（プレドニゾロン0.5～1mg/kg/day）を用いた治療を開始する。

1. 疾患概要

免疫性血小板減少症は、血小板膜蛋白に対する自己抗体が発現し、血小板に結合する結果、主として脾臓における網内系細胞での血小板の破壊が亢進し、血小板減少を来す自己免疫性疾患である。以前は特発性血小板減少性紫斑病と呼ばれていたが、最近は免疫性血小板減少症（immune thrombocytopenia：ITP）と呼ばれることが多い。

血小板減少をきたし得る他の原因や疾患が存在しない primary ITP と、薬剤や全身性エリテマトーデス (SLE) など何らかの原因により免疫的な血小板減少をきたしている secondary ITP に分類され、以前特発性血小板減少性紫斑病と呼ばれていた疾患は、primary ITP に該当する。

2. 主要症状

症状は出血症状であり、主として皮下出血（点状出血又は紫斑）を認める。出血症状は何ら誘因がなく起こることが多く、軽微な外力によって出血しやすい。一般的に出血傾向が明らかになるのは、血小板数 5 万 / μL 以下である。皮下出血以外の口腔内出血、鼻出血、下血、血尿などは、血小板数が 1 万 / μL 以下に減少した例で認められることが多く、成人の 1 % 程度、小児の 0.4 % 程度において、致命的な脳出血も生じる。

ITP には発症後半年～1 年以内に自然寛解する急性型と、血小板減少が持続もしくは継続的な治療が必要である慢性型がある。しかし、急性型かどうかは後方視的にしか判断できないため、最近是新規診断 ITP（診断後 3 ヶ月以内）、持続性 ITP（3～12 ヶ月）、慢性 ITP（12 ヶ月以上）の 3 つに分類されている。

3. 救急搬送される可能性と搬送原因

ITP は点状出血又は紫斑が出現し、医療機関での検査で血小板減少を指摘されて診断される例が多く、初発時に救急搬送を必要とするような重篤な出血症状を発症する例は少ない。一方、成人 ITP の多くは慢性 ITP であり、その治療目標は重篤な出血を予防しうる血小板数（3 万 / μL 以上）を維持することであるため、血小板数が低値の慢性 ITP 患者が何らかの外傷、疾病などによって救急搬送され、その一部に出血症状が合併している場合がある。

4. 診断

ITP には疾患特異的な診断法がなく、基本的には除外診断となる。すなわち、血小板減少は認めるが、赤血球系の異常（鉄欠乏性貧血や急性出血による貧血を除く）および白血球系の異常がなく、凝固系異常や血小板減少きたす他の疾患（表 9）も除外できる場合に ITP と診断する。ITP と既に診断されている例を除き、緊急時にこれらの鑑別診断をすべて実施するのは困難であるが、可能な範囲で他の疾患を除外する。

表 9. 血小板減少の原因

血小板減少の原因	主な疾患
産生障害	骨髄造血器腫瘍、再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、薬剤性骨髄抑制、先天性産生不全
破壊	免疫性血小板減少症 (primary ITP、secondary ITP)
消費亢進	播種性血管内凝固、血栓性血小板減少性紫斑病、血栓性微小血管症障害症、ヘパリン起因性血小板減少症
分布異常	脾機能亢進
喪失・希釈	大量出血

問診では、出血症状の経過、先行感染の有無、合併症や家族歴、服薬歴を確認する。

検査所見では、全血算 (CBC) および凝固系検査、生化学検査とともに、可能な限り迅速に末梢血塗抹標本を確認し、血小板凝集、異常細胞、破碎赤血球の有無を確認する。血小板凝集が存在する場合は、採血不良や EDTA 依存性血小板減少を考え、CBC の再検、ヘパリンあるいはクエン酸採血での血小板数を確認する。

破碎赤血球の確認は、止血治療に血小板輸血を使用可能 (ITP) か、禁忌 (血栓性血小板減少性紫斑病: TTP) かを判断する材料となるため、特に重要である。溶血所見の合併など TTP を疑う所見がある場合には、積極的に ADAMTS13 活性を測定する。

また、ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) も同様に血小板輸血が禁忌であるため、ヘパリン使用の有無についても確認が必要である。

一部の自動血球測定器では網状赤血球とともに幼若血小板の比率 (IPF%) を測定できるため、IPF% によって骨髓における血小板産生の低下 (IPF% 低下) と血小板の消費あるいは破壊亢進 (IPF% 増加) の鑑別ができる場合があり、診断の参考となる。

これらに加え、腹部超音波検査や CT などにより脾腫の有無を確認する。

骨髓検査については、ITP に特徴的な所見はないため、他の血球に異常がなければ、救急医療現場で早急に実施する必要はない。ヘリコバクター・ピロリ感染がある場合に、これを除菌することによって軽快する ITP もあるが、血小板数の回復には時間がかかるため、これについての検査や治療も、出血症状が落ち着いてからで構わない。

なお、一般的な ITP の診断と治療に関しては、厚生労働省難治性疾患政策研究事業 血液凝固異常症等に関する研究班から「成人特発性血小板減少性紫斑病の参照ガイド 2019 年改定版¹⁾」が発行されている。→ https://www.jstage.jst.go.jp/article/rinketsu/60/8/60_877/_article/-char/ja/

また、ITP は小児慢性特定疾病および難病に指定されており、それぞれ小児慢性特定疾病情報センター (https://www.shouman.jp/disease/details/09_13_023/) および難病情報センター (<https://www.nanbyou.or.jp/entry/157>) の Web サイトにも診断・治療に関する詳細な情報が記載されている。

5. 出血・観血的処置時の対応

1) 概要

ITP の治療は、重篤な出血、観血的処置時の治療と、出血症状が軽微な場合とで選択肢が異なる。

重篤な出血や観血的処置時、あるいは血小板数が $1 \sim 2$ 万 / μL 以下で口腔粘膜などに粘膜下出血・血腫 (wet purpura) が認められる場合には、迅速に血小板数を回復させるためにメチルプレドニゾロンパルス療法、免疫グロブリン大量療法、血小板輸血、およびこれらの併用療法が用いられる。

一方、出血症状が軽微、あるいは無症状の場合、ヘリコバクター・ピロリ感染があれば除菌療法を実施する。ヘリコバクター・ピロリ感染がない場合、あるいは除菌によっても血小板数が $2 \sim 3$ 万 / μL 以上に回復しない場合は、まず副腎皮質ステロイドを用いた治療がまず実施されるが、血小板数が 3 万 / μL 以上で出血傾向が見られない場合は無治療経過観察となる。(図 4)

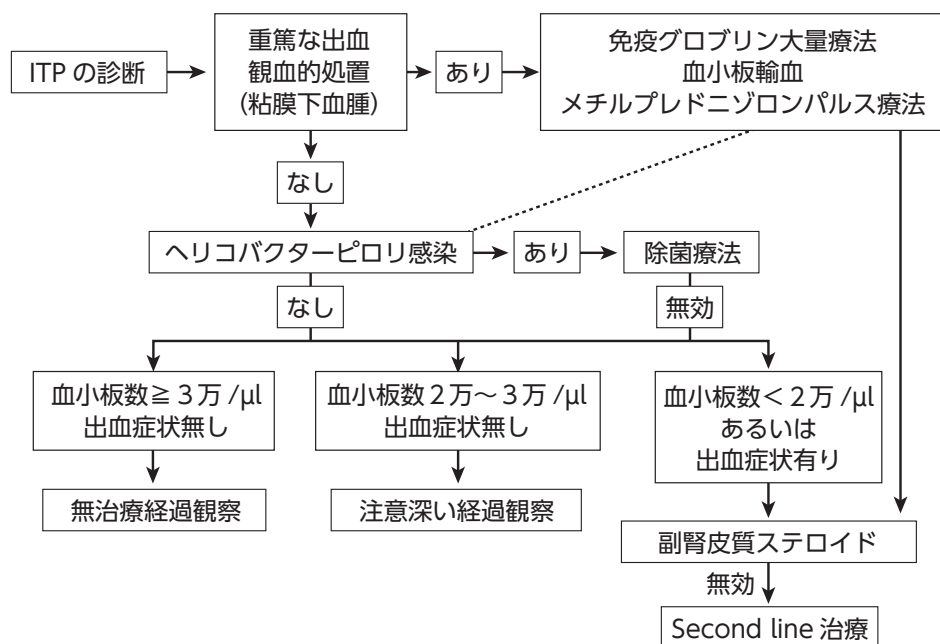


図 4. 成人の免疫性血小板減少症 (ITP) 治療の流れ

慢性 ITP に対する治療の目標は、血小板を正常化することではなく、重篤な出血を予防する血小板数 (通常 3 万 / μ L 以上) を維持することである

2) 重篤な出血、観血的処置時の治療

血小板の著減により、消化管出血や脳出血などの重篤な出血をきたしている場合、あるいは合併疾患などにより緊急手術が必要な場合には、免疫グロブリン大量療法、メチルプレドニゾンパルス療法、血小板輸血、およびこれらの併用療法などが用いられる。これらの適応は、血小板数が 1 万 / μ L 以下で主要臓器 (脳、肺、消化管、泌尿器系、胸腔・腹腔・骨盤腔内) などに出血がある、あるいはその恐れが強い場合、あるいは手術・観血的処置を実施する場合である。表 10 にこれらの緊急治療が必要な観血的処置・手術と、これらを実施する時に推奨される血小板数を示す。

表 10. 観血的処置・手術時に推奨される血小板数

処置	推奨血小板数
予防歯科的処置 (歯石除去等)	2～3 万 / μ L 以上
簡単な抜歯	3 万 / μ L 以上
複雑な抜歯	5 万 / μ L 以上
局所歯科麻酔	3 万 / μ L 以上
中心静脈カテーテル挿入	2 万 / μ L 以上
腰椎穿刺	5 万 / μ L 以上
小手術	5 万 / μ L 以上
大手術	8 万 / μ L 以上
中枢神経手術	10 万 / μ L 以上
脾摘	5 万 / μ L 以上
分娩	5 万 / μ L 以上
硬膜外麻酔	8 万 / μ L 以上

免疫グロブリン大量療法は、完全分子型免疫グロブリン 400mg/kg/day を5日間連続して点滴静注する。治療開始3日後ぐらいから血小板数は増加し始め、平均7日後に最大値に達するが、その後徐々に減少し、血小板数が治療開始前より増加している期間は2～3週である。

メチルプレドニゾロンパルス療法は、ITPの標準的治療の第一選択薬であるプレドニゾロン(1 mg/kg/day) 投与よりも早期に血小板増加を得られる可能性があり、通常メチルプレドニゾロン1 g/day を3日間連続して点滴静注する。血小板数増加は投与3日目ぐらいから現れ、約80%の症例で血小板数の増加がみられる。

血小板輸血は10～20単位の濃厚血小板製剤を投与する。最も早く効果が得られる可能性があるが、抗血小板抗体が存在するので輸注された血小板の寿命は短く、血小板数の増加が見られたとしても一過性である。免疫グロブリン大量療法と併用すると血小板数増加効果が得られやすくなるので、緊急時にはしばしば併用される。

ただし、血小板輸血は、ITPと同様血小板が減少するTTPやHITにおいては、血栓症状を増悪させるため禁忌である。特にTTPの発症時は、血小板減少と溶血性貧血のみが認められ、腎機能障害や発熱、精神神経症状を伴わない場合もある。(実際にこれらの5徴候がすべてそろった症例は、後天性TTP全体の10%未満と非常に少ない)

症状が血小板減少と溶血性貧血のみのTTPは、しばしば自己免疫性溶血性貧血とITPの合併(Evans症候群)と診断され、血小板輸血が実施されてしまう場合があるので、溶血所見(ビリルビンやLDHの上昇と貧血)が合併しているITP疑い例には、血小板輸血を安易に実施するべきではない。

一方、ITP疑い例がHITである可能性は比較的低いと考えられるが、念のためヘパリン使用の有無については確認しておく方が良い。

ITPが基本的に除外診断であり、救急診療ではある程度の鑑別を行った後、ITPとみなして治療を開始しなければならない場合も多い。血小板輸血を実施する際には、必ずTTPとHITの可能性を吟味した上で、実施するべきと考えられる。

これらの急性期治療は、おおむね効果が一過性であるため、引きつづいて経口プレドニゾロンを用いた維持療法を実施し、徐々に漸減していく。

3) 出血症状が軽微、あるいは無症状の場合

出血症状が軽微、あるいは無症状のITP患者が、救急医療機関に搬送されることは少なく、主に治療は小児科、血液内科等で実施される。

ヘリコバクター・ピロリ感染を合併しているITP症例は、これを除菌すると血小板数が増加する場合が多い。ヘリコバクター・ピロリの除菌療法は、治療期間が7日間に限られている上、副腎皮質ステロイドよりもはるかに副作用が少ないことから、ITPと診断後ヘリコバクター・ピロリ感染がある場合には、血小板数や出血症状の有無にかかわらず、積極的な除菌療法が推奨される。

ヘリコバクター・ピロリ非感染、あるいは除菌が無効のITPの治療第一選択肢は副腎皮質ステロイドであるが、その完全奏効率は成人では約25%と低いこと、様々な副作用があること、ITPは血小板数が3万/ μ L以上あれば生命予後には影響を与えないことなどから、慢性ITPの治療目標は血小板数を正常に戻すことではなく、重篤な出血を予防する血小板数を維持することとされている。

血小板数<2万/ μ Lあるいは出血症状がある場合には、初回治療としてプレドニゾロン(PSL)0.5～1 mg/kg/dayの投与を2～4週実施し、その後血小板数増加の有無にかかわらず、8～12週かけてPSLを10 mg/kg/day以下にまで減量する。この治療によって血小板数を3万/ μ L以上に

維持できない場合は、トロンボポエチン受容体作動薬、リツキシマブ、あるいは脾臓摘出術などの second line の治療を考慮する。

6. ITP とは関連のない疾患・症状で搬送された場合

救急搬送時に出血症状がなく、観血的処置も不要な場合は、搬送の原因となった疾患の治療を通常通り実施すれば良いが、血栓性疾患を合併した場合の抗血栓療法（抗血小板療法および抗凝固療法）は、血小板数が低値の症例において出血傾向を増悪させる可能性がある。一般的には血小板数 5 万 / μL 以上の場合は、通常通りの抗血栓療法が行うことが推奨されるが²⁾、抗血栓療法の実施にあたっては、ITP の治療を行っている主治医または専門家と調整の上、抗血栓療法実施の可否や薬剤の投与量、および抗血栓療法中の ITP の治療方針を決定していく必要がある。

7. 参考文献

- 1) 柏木 浩和, 他. 成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド 2019 改訂版. 臨床血液 60 巻 8 号 Page877-896. 2019.
- 2) Swan D, et al. Thrombosis in immune thrombocytopenia - current status and future perspectives. Br J Haematol . 2021 Sep;194(5):822-834

| 2 | 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)

ポイント

- 血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura : TTP) は、von Willebrand 因子 (VWF) 切断酵素である ADAMTS13 が 10% 未満に低下することによって発症する疾患である。
- 以前は血小板減少、微小血管症性溶血性貧血、腎機能障害、発熱、動揺性精神神経障害の古典的 5 徴候で診断されていたが、これらの 5 徴候がすべてそろった症例は 10% 未満と非常に少なく、血小板減少と溶血性貧血のみの症例も存在する。
- 先天性と後天性があり、先天性は ADAMTS13 遺伝子異常により、後天性は ADAMTS13 に対する自己抗体が産生されることにより発症する。
- 血小板減少および、正球性貧血、間接ビリルビン、LDH、網状赤血球の上昇、ハプトグロビンの著減などの溶血性貧血の所見を認める場合は、腎機能障害、発熱、動揺性精神神経障害などの症状がなくても TTP を疑い、ADAMTS13 活性を測定する。随伴症状や検査所見から考え、TTP の疑いが強い場合は、ADAMTS13 活性とともに ADAMTS13 インヒビターを測定する。
- 鑑別診断としては、播種性血管内凝固 (DIC)、志賀毒素産生大腸菌 (Shiga toxin producing E. coli : STEC) 感染による溶血性尿毒症症候群 (STEC HUS)、自己免疫性溶血性貧血 (AIHA) と免疫性血小板減少症 (ITP) の合併 (Evans 症候群) などが重要である。
- 一般的な TTP の診断と治療に関しては、厚生労働省難治性疾患政策研究事業 血液凝固異常症等に関する研究班から「血栓性血小板減少性紫斑病診療ガイド 2023」が発行されている。
→ <https://ketsuekigyoko.org/guideline/>
- TTP は基本的に血栓性疾患であり、血小板が著減していても、重篤な出血症状を発症することは少ない。出血症状を予防する目的で血小板輸血を実施すると、血栓による臓器障害がさらに増悪し、予後の悪化につながるため、血小板輸血は致死的な出血がある場合を除いて禁忌である。
- 後天性 TTP には、血漿交換 (ADAMTS13 インヒビターと超高分子量 VWF 重合体の除去、および欠乏している ADAMTS13 の補充) による微小血栓形成の抑制と、免疫抑制療法による ADAMTS13 インヒビターの抑制・根絶の 2 つの治療が必要である。
- 後天性 TTP の微小血栓形成に対する治療の中心は血漿交換で、新鮮凍結血漿 (FFP) 50 ~ 75mL/kg を置換液として、1 日 1 回連日、血小板数が正常化 (15 万 / μ L 以上) して 2 日後まで施行する。
- ADAMTS13 インヒビターの産生を抑制するために、ステロイドパルス療法、または経口ステロイド療法を実施する。ステロイドパルス療法にはメチルプレドニゾロンが用いられ、1,000mg/day を 3 日間投与し、その後はステロイド量を減量する。経口ステロイド内服療法は、プレドニゾロン 1 mg /day を開始し、2 週間継続した後から 0.5mg/kg/day まで比較的急速に減量する。
- 難治例 (血漿交換を 5 回以上行っても血小板数が 5 万 / μ L 以上に回復しない場合、もしくは 15 万 / μ L 以上に回復しても再度血小板数が 5 万 / μ L 未満に低下した場合) あるいは再発例には、リツキサン[®] 375mg / m^2 を 1 週間に 1 回の頻度で合計 4 回投与する。

1. 疾患概要

血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura : TTP) は、血小板減少と溶血性貧血に、腎障害や脳神経障害などの臓器障害を合併する疾患群である血栓性微小血管症

(thrombotic microangiopathy : TMA) の中で、von Willebrand 因子 (VWF) 切断酵素である a disintegrin-like metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs 13 (ADAMTS13) が 10% 未満に低下することによって発症する疾患である。

以前は、①消耗性血小板減少、②微小血管症性溶血性貧血、③腎機能障害、④発熱、⑤動揺性精神神経障害の古典的 5 徴候で診断されていたが、実際にこれらの 5 徴候がすべてそろった症例は、後天性 TTP 全体の 10% 未満¹⁾と非常に少なく、消耗性血小板減少と微小血管症性溶血性貧血のみの症例も存在する。

先天性と後天性があり、先天性は ADAMTS13 遺伝子異常により、後天性は ADAMTS13 に対する自己抗体 (ADAMTS13 インヒビター) が産生されることにより発症する。さらに後天性 TTP は基礎疾患を認めない後天性原発性 TTP と、全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患やチクロピジンなどの薬剤に関連して ADAMTS13 に対する自己抗体が産生される後天性二次性 TTP に分類される。

先天性 TTP は非常にまれな疾患であるため、本診療ガイドでは後天性 TTP についてのみ解説する。

2. 主要症状

TTP では ADAMTS13 が低下することにより、血管内皮細胞で産生された非常に大きな分子量の超高分子量 VWF 重合体 (unusually large VWF multimers : UL VWFM) の切断ができなくなり、これが血小板と過剰に結合して血小板血栓を形成する。血栓形成部位を通過する際に赤血球は機械的に破壊され溶血する。また、血小板血栓が腎臓や脳などの血流を阻害することにより、種々の臓器障害が発症する。

体のだるさ、吐き気、筋肉痛などが先行し、発熱、貧血、出血 (手足に紫斑)、精神神経症状、腎障害が起こる。発熱は 38℃ 前後で、ときに 40℃ を超えることもあり、中等度ないし高度の貧血を認め、軽度の黄疸を伴うこともある。精神神経症状として、頭痛、意識障害、錯乱、麻痺、失語、知覚障害、視力障害、痙攣などが認められる。血尿、蛋白尿を認め、まれに腎不全になる場合もある。

血小板減少は、1 - 3 万 / μ L の症例が多く、皮下出血や粘膜出血を発症する場合もあるが、本疾患は基本的には血栓性疾患であり、重篤な出血症状をきたす症例は少ない。溶血性貧血はヘモグロビンが、8-10g/dL の症例が多く、直接クームス試験が陰性で、しばしば破碎赤血球の出現を認める。ただし、破碎赤血球は定量化が困難で、TTP でも認めないことがあるため、重要視しすぎてはいけない。

腎機能障害は、尿潜血や尿蛋白陽性のみの軽度のものから、血清クレアチニンが上昇する症例まで様々であるが、血清クレアチニンは 2 mg/dL 未満であることが多い。溶血性貧血と血小板減少に、血液透析を必要とする重症の急性腎不全を合併している場合は 溶血性尿毒症症候群 (Hemolytic Uremic Syndrome : HUS) が疑われる。

これらの 5 徴候以外に、消化管の血流障害による腹痛や、心筋虚血による胸痛、不整脈が見られる場合もある。

3. 救急搬送される可能性と搬送原因

後天性 TTP は発症時、血小板減少と溶血性貧血のみの段階で救急医療機関に搬送されることは少ないが、発熱、意識障害を合併した場合にはしばしば搬送され、そこで診断・治療されることが多い。入院後の血漿交換療法と免疫抑制療法により、多くは病状が改善し退院となる。退院後は外来で免疫抑制療法の継続・漸減・中止が行われるため、通院加療中の後天性 TTP 患者が TTP の症状で搬送されることは少ない。

4. 診断

血小板減少および、正球性貧血、間接ビリルビン、LDH、網状赤血球の上昇、ハプトグロビンの著減などの溶血性貧血の所見を認める場合は、腎機能障害、発熱、動揺性精神神経障害などの症状がなくても TTP を疑い、ADAMTS13 活性を測定する。随伴症状や検査所見から考え、TTP の疑いが強い場合は、ADAMTS13 活性とともに ADAMTS13 インヒビターを測定する。(図 5)

鑑別診断としては、播種性血管内凝固 (DIC)、志賀毒素産生大腸菌 (Shiga toxin producing E. coli : STEC) 感染による溶血性尿毒症症候群 (STEC HUS)、自己免疫性溶血性貧血 (AIHA) と免疫性血小板減少症 (ITP) の合併 (Evans 症候群) などが重要である。TTP が疑われる場合には、これらを否定するためにプロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、フィブリノゲン量、フィブリン分解産物 (FDP・D-dimer)、アンチトロンビンなどの DIC 関連検査、便培養検査・志賀毒素直接検出法 (EIA)、抗 LPS (エンドトキシン) IgM 抗体などの STEC 関連検査、及びワームス試験などの AIHA に関連検査を併せて実施する。

TTP では凝固系の活性化があまり起こらないため、DIC で認められる PT、APTT の延長、フィブリノゲンやアンチトロンビンの低下等は認められず、FDP、D-dimer の上昇も軽度にとどまることが多い。DIC、STEC 感染、Evans 症候群などが否定的であれば、後天性 TTP の可能性がより高くなり、最終的に ADAMTS13 活性が 10% 未満に著減していれば TTP と診断される。さらに ADAMTS13 インヒビターが陽性であれば後天性 TTP と診断される。

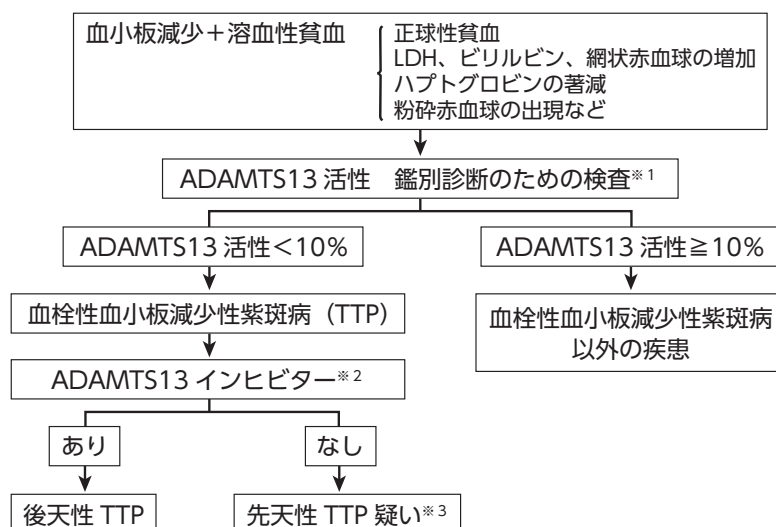


図 5. 血栓性血小板減少性紫斑病の診断

※ 1 鑑別診断のための検査

- ・ DIC 関連検査：PT、APTT、フィブリノゲン量、フィブリン分解産物 (FDP・D-dimer)、アンチトロンビン
- ・ 志賀毒素産生大腸菌関連検査：便培養検査・志賀毒素直接検出法 (EIA)、抗 LPS (エンドトキシン) IgM 抗体
- ・ 自己免疫性溶血性貧血関連検査：直接・間接ワームス試験

※ 2 腎機能障害、発熱、動揺性精神神経障害などの随伴症状があり、TTP の疑いが強い場合は、ADAMTS13 活性と同時に測定する。

※ 3 先天性 TTP の確定診断には遺伝子解析が必要

なお、後天性 TTP は心筋虚血により突然死をきたす可能性があるため、診断時には心筋トロポニンも併せて測定しておく。

一般的な TTP の診断と治療に関しては、厚生労働省難治性疾患政策研究事業 血液凝固異常症等に関する研究班から「血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 診療ガイド 2023」が発行されている。

→ <https://ketsuekigyoko.org/guideline/>

また、TTP は難病（指定難病 64）に指定されており、それぞれ難病情報センター（<https://www.nanbyou.or.jp/entry/246>）の Web サイトにも診断・治療に関する詳細な情報が記載されている。

5. 治療

後天性 TTP には、血漿交換（ADAMTS13 インヒビターと超高分子量 VWF 重合体の除去、および欠乏している ADAMTS13 の補充）による微小血栓形成の抑制と、免疫抑制療法による ADAMTS13 インヒビターの抑制・根絶の 2 つの治療が必要である。

1) 微小血栓形成の抑制

①血漿交換療法

後天性 TTP の微小血栓形成に対する治療の中心は血漿交換で、新鮮凍結血漿（FFP）50 ～ 75mL/kg を置換液として、1 日 1 回連日、血小板数が正常化（15 万 / μ L 以上）して 2 日後まで施行する。FFP による血漿交換の意義は、ADAMTS13 インヒビター、および UL VWFm の除去と、欠乏している ADAMTS13 を補充することにあるため、ADAMTS13 の補充ができないアルブミンを置換液として使用してはならない。

血漿交換によって後天性 TTP の予後は大幅に改善され、80% 前後の生存率が得られるようになったが、一部は急性期に致死的な転機を取るため、血漿交換を可能な限り早く開始することが望ましい。しかしながら、後天性 TTP の確定診断に必要な ADAMTS13 活性および ADAMTS13 インヒビターは、大部分の施設が外注検査会社で実施しており、検査結果が返却されるまでには時間を要する。このため、**血小板減少と溶血性貧血に腎障害や脳神経障害などの臓器障害を合併している場合（臨床的に TMA を疑う場合）、その原因が ADAMTS13 活性の低下によるものを予測する手段として、PLSMIC score、あるいは French score が開発されている³⁾**。（表 11）

表 11. PLSMIC score と French score³⁾

指標	PLSMIC score		French score	
血小板数	< 3 万 / μ L	1 点	< 3 万 / μ L	1 点
血清クレアチニン	< 2.0mg/dL	1 点	< 2.26mg/dL	1 点
溶血所見 間接ビリルビン または 網状赤血球数 または ハプトグロビン	> 2mg/dL > 2.5% < 検出限界	1 点	※	
最近の悪性腫瘍合併	なし	1 点	※	
臓器・造血幹細胞移植の既往	なし	1 点	※	
PT-INR	< 1.5	1 点	※	
MCV	< 90fL	1 点	評価しない	
ADAMTS13 < 10% である可能性	0 ～ 4 点：0 ～ 4% 5 点：5 ～ 24% 6 ～ 7 点：62 ～ 82%		0 点：2% 1 点：70% 2 点：94%	

※ French score は、溶血と破碎赤血球を認める血栓性微小血管症（TMA）があり、関連する癌、移植、播種性血管内凝固がない患者に使用することを前提としているため、点数はついていない。

これらの score は、TMA 症例において ADAMTS13 関連検査の結果を待たずに血漿交換を開始するかを判断する材料として使用しても良いが、これらによって TTP の診断が確定するわけではない。

なお、TTP は基本的に血栓性疾患であり、血小板が著減していても、重篤な出血症状を発症することは少ない。出血症状を予防する目的で血小板輸血を実施すると、血栓による臓器障害がさらに増悪し、予後の悪化につながるため、血小板輸血は致死的な出血がある場合を除いて禁忌である。したがって、血小板減少と溶血性貧血の合併を認める症例に対しては、TTP の可能性が否定されるまで、安易な血小板輸血を実施しないことが重要である。

②カブラシズマブ (商品名：カブリビ®)

カブリビ® は、2022 年 12 月 23 日に我が国で販売が開始された VWF の A1 ドメインに結合する抗体製剤で、VWF による血小板の粘着、凝集を阻害する薬剤である。この作用により、ADAMTS13 の欠乏によって生じた UL VWFm と血小板との結合が阻害され、TTP における血栓形成が抑制される。

後天性 TTP の急性期に使用し、血漿交換開始の 15 分前までに 10mg を静脈内投与、血漿交換終了後に 10mg を皮下投与する。(投与開始は初回の血漿交換前でなくても構わないが、できる限り早期に開始する) その後の血漿交換期間中は、血漿交換終了後に 1 日 1 回 10mg を皮下投与する。血漿交換期間後は、1 日 1 回 10mg を 30 日間皮下投与する。

「血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 診療ガイド 2023」においてカブリビ® は、血漿交換とともに推奨度 1A で推奨されている。

急性期の血栓形成を抑制するために用いる薬剤であるため、血漿交換によって血小板数が回復した後 (血栓形成が沈静化した後) から、本薬剤の投与を開始する意義は少ない。

カブリビ® の投与により、血小板数の回復までの期間が短縮し、血漿交換の回数が減少するため、入院期間は短縮する。また、TTP に関連する死亡、TTP の増悪や難治性となる割合、および血栓性有害事象が減少する⁴⁾。本薬剤の有害事象は、主に注射部位の局所反応であるが、VWF による血小板粘着・凝集を抑制する作用があるため、皮下粘膜出血のリスクが増加する可能性が指摘されている。

また、本薬剤は ADAMTS13 活性が低値でも血小板数を回復させる作用があるため、血小板数の回復を指標に投与を中止すると、ADAMTS13 活性が回復していなければ TTP が再燃する可能性がある。したがって、投与を中止する際には、ADAMTS13 活性の回復を確認しておく必要がある。

2) ADAMTS13 インヒビターの抑制・根絶

後天性 TTP の治療は、血漿交換とともに免疫抑制療法を開始し、自己抗体である ADAMTS13 インヒビターの産生を抑制することによって、ADAMTS13 活性を回復・維持させる必要がある。

①ステロイド療法

ステロイドパルス療法、または経口ステロイド療法が使用されているが、どちらが優れているかは明らかではない。

ステロイドパルス療法にはメチルプレドニゾロンが用いられ、1,000mg/day を 3 日間投与し、その後はステロイド量を減量する。ステロイドの減量法については明確な科学的根拠は存在しないが、数日間メチルプレドニゾロンの点滴を減量しながら継続し、経口ステロイド (プレドニゾロン) 0.5 – mg/kg/day へと切り替える。

経口ステロイド内服療法は、プレドニゾロン 1 mg /day を開始し、2 週間継続した後から 0.5mg/

kg/day まで比較的急速に減量する。それ以降の減量は 2.5 ～ 5 mg/ 週程度を目安に 行うが、血小板数や ADAMTS13 活性、ADAMTS13 インヒビター力価を参考に減量する。

② リツキシマブ (商品名：リツキサン[®])

リツキシマブ (商品名：リツキサン[®]) は、CD20 に対するモノクローナル抗体であり、体内の B リンパ球を減らすことで ADAMTS13 インヒビターの産生を抑制する。現状では、難治例 (血漿交換を 5 回以上行っても血小板数が 5 万 / μ L 以上に回復しない場合、もしくは 15 万 / μ L 以上に回復しても再度血小板数が 5 万 / μ L 未満に低下した場合) あるいは再発例を中心に使用することが推奨される。

リツキサン[®] は 375mg / m^2 を 1 週間に 1 回の頻度で合計 4 回投与する。投与によりインフュージョンリアクション (発熱、血圧低下、蕁麻疹、低酸素 血症など) など の重篤な副作用が生じることがある (特に初回投与時) ので、前投薬 (抗ヒスタミン薬、アセトアミノフェン) を処方し、輸液ポンプにて徐々に投与速度を上げる。血漿交換と併用する場合には、血漿交換実施後に投与する。

③ その他の免疫抑制療法

難治例、早期再発例に対して、シクロフォスファミド、ビンクリスチン、シクロスポリンなどの有効性が一部に報告されている。

6. TTP とは関連のない疾患・症状で搬送された場合

後天性 TTP は急性疾患であり、入院加療により寛解した症例が、免疫抑制療法を継続、減量、中止する間、外来に通院する。したがって、再発、再燃時を除き、外来通院中の TTP 症例は基本的に寛解状態である。外来通院中の TTP 症例が何らかの疾患・症状で搬送された場合、血小板数に変化がなければ、搬送の原因となった疾患の治療を通常通り実施すれば良い。血小板数の減少と溶血の所見が認められる場合は、再度 ADAMTS13 活性、ADAMTS13 インヒビターの測定を実施し、再発、再燃であれば、TTP 治療を再開、強化する。

7. 参考文献

- 1) Joly BS, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 129(21): 2836-2846. 2017.
- 2) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「血液凝固異常症等 に関する研究」班 TTP グループ. 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 診療ガイド 2023. 臨床血液 64(6):445-460. 2023.
- 3) Zheng XL, et al. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. J Thromb Haemost. 18 (10) :2486-2495. 2020.
- 4) Peyvandi F, et al. Caplacizumab prevents refractoriness and mortality in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: integrated analysis. Blood Adv. 27;5(8):2137-2141. 2021.

| 3 | 後天性血友病 A

ポイント

- 後天性血友病 A は凝固第 VIII 因子 (FVIII) に対する自己抗体が出現し、皮下出血や筋肉内出血などの出血症状をきたす疾患で、重篤な出血症状により死亡する場合もある。
- 凝固検査で PT 正常、APTT 延長、FVIII 活性低下、VWF 活性正常、FVIII インヒビターが陽性の場合、後天性血友病 A と診断する。
- 血腫形成をとまなう症例においては、FDP、D-dimer の上昇を認めることがあるため、しばしば播種性血管内凝固 (DIC) と誤診されることがあるが、DIC とは異なり血小板、フィブリノゲンの減少や PT の延長は基本的に認めない。
- 止血治療は第 VIII 因子を経由せずに、主に外因系凝固因子を活性化させて凝固反応を促進するバイパス止血療法が主体である。
- 2022 年、後天性血友病 A の出血予防 (止血治療ではない) に対して、FVIII 機能代替二重特異抗体製剤エミズマブ (商品名：ヘムライブラ®) の保険適応が承認された。
- バイパス止血療法に用いられる薬剤は、活性型プロトロンビン複合体製剤 (aPCC 商品名：ファイバ静注用 1000® 製造販売元：武田薬品工業株式会社)、遺伝子組み換え型活性化第 VII 因子 (rFVIIa 商品名：ノボセブン HI 静注用シリンジ® 製造販売元：ノボノルディスクファーマ株式会社) 製剤、あるいは凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子 (FVIIa/X 商品名：バイクロット® 製造販売：KM バイオロジクス株式会社 プロモーション提携：一般社団法人日本血液製剤機構) 製剤の 3 種類がある。各薬剤の止血効果の優劣を示すエビデンスはないため、いずれの薬剤を用いて止血管理を開始しても構わない。ただし、ヘムライブラ® による出血予防を開始した後は、原則ノボセブン HI® による止血管理が推奨される。
- 後天性血友病 A の止血機能を正常化し、出血のリスクを除去するためには、免疫抑制療法によるインヒビターの抑制・根絶が必要である。免疫抑制療法は診断後直ちに開始することが推奨される。
- インヒビターを除去するための免疫抑制療法により、大部分は寛解に至るが、一部の症例は出血症状あるいは免疫抑制療法に伴う感染症によって死亡する。
- 後天性血友病 A の診断と治療については、日本血栓止血学会より 2017 年に「後天性血友病 A 診療ガイドライン 2017 年改訂版¹⁾」が発行されている。
→ [http://www.jsth.org/publications/pdf/guideline/HP 用_後天性血友病 A 診療ガイドライン 2017 改訂版 .pdf](http://www.jsth.org/publications/pdf/guideline/HP 用_後天性血友病 A 診療ガイドライン 2017 改訂版.pdf)

1. 疾患概要

後天性血友病 A は、後天的に凝固第 VIII 因子 (FVIII) に対する自己抗体が生じることによって、FVIII 活性が低下し、様々な出血症状をきたす疾患である。自己免疫疾患や悪性腫瘍、分娩、薬剤投与などの基礎疾患から発病するケースが多いが、一部は特に基礎疾患を有しない。発症年齢は 50 歳以上が 90% 近くを占め、60 ~ 70 歳代での発症が最も多い。女性の場合はしばしば分娩後に発症するため、20 ~ 30 歳代にもピークがあるが、全体の男女比には差はない。

2. 主要症状

出血は皮下出血と筋肉内出血の頻度が高く、時に消化管出血、手術後・産後出血、腹腔内出血、頭蓋内出血などの重篤な出血症状をきたす。特に皮下出血は最も頻度が高く、打撲部や採血・注射部位に生じやすい。皮下出血や筋肉内出血は、しばしば広範でなかなか消退せず、重度の貧血を伴うこともある。一方、先天性の血友病の出血症状として最も頻度が高い関節内出血は、後天性血友病 A においては比較的少ない。出血以外の症状は特にない。

3. 救急搬送される可能性と搬送原因

後天性血友病 A は発症時に重篤な出血症状をきたす場合が多いため、初発時に救急医療機関に搬送されて診断・治療を受ける例が多い。逆に診断後は入院加療によって病状が改善する症例が多いため、退院後に本疾患の出血症状が原因で再搬送される可能性は低い。

4. 診断

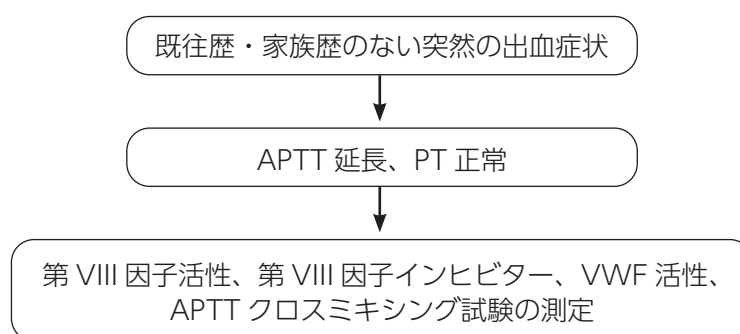
突然の出血症状があり、血小板数、PT、フィブリノゲンが正常で、APTT が延長、さらに第 VIII 因子活性 (FVIII : C) の低下を認めた場合は本症を疑い、VWF 活性が正常、FVIII インヒビターが 1 ベセスダ単位 (BU) /mL 以上の場合、後天性血友病 A と診断する (図 6)。FVIII : C やインヒビター力価の結果を得るまでに時間を要する場合は、APTT クロスミキシング試験によって、APTT 延長の原因が凝固因子の欠乏によるものか、凝固インヒビターによるものかを鑑別することができる。(p. 5 図 2 参照)

また、血腫形成をともなう症例においては、血腫内で凝固反応によって FDP、D-dimer の上昇を認めることがあるため、しばしば播種性血管内凝固 (DIC) と誤診されることがあるが、本疾患では基本的に血小板、フィブリノゲンの減少や PT の延長を認めない。

なお、後天性血友病 A は自己免疫疾患や悪性腫瘍、分娩、薬剤投与などの基礎疾患を有する場合が多いため、後天性血友病 A を診断した場合は、これらの基礎疾患のスクリーニングも必要になる。

なお、一般的な後天性血友病 A の診断と治療に関しては、日本血栓止血学会より 2017 年に「後天性血友病 A 診療ガイドライン 2017 年改訂版¹⁾」が発行されている。

→ [http://www.jsth.org/publications/pdf/guideline/HP用_後天性血友病 A 診療ガイドライン 2017 改訂版 .pdf](http://www.jsth.org/publications/pdf/guideline/HP用_後天性血友病A診療ガイドライン2017改訂版.pdf)



	FVIII 活性	FVIII インヒビ ター	VWF 活性	APTT ミキシング
後天性 血友病 A	低下	陽性	正常	即時反応：補正される、あるいは直線的 遅延反応：補正されず、混合直後より も上に凸が増強される
先天性 血友病 A	低下	陰性	正常	即時反応：容易に補正される、 遅延反応：容易に補正される
先天性 VWD あるいは 後天性 VWS	低下	陰性	低下	
Lupus Anticoagulant	正常ないし 見かけ 上低下*	陰性ないし 偽陽性*	低下なし	即時反応：直線的、あるいは補正 されない 遅延反応：即時反応と同様な結果

図 6. 後天性血友病 A の診断

* ループスアンチコアグラントでは凝血学的検査の特性上、
見かけ上の FVIII 活性低下やインヒビター偽陽性がみられることがある。

5. 治療

1) 出血・観血的処置時の止血治療

生命に危険を及ぼすような重篤な出血や進行中の出血症状については、すみやかに止血療法を開始する必要がある。出血症状が慢性期となり貧血の進行もない場合には、積極的な止血治療は不要で、後述する免疫抑制療法が治療の中心となる。特に広範な皮下出血や筋肉内出血は、止血後も紫斑や血腫などの症状がすぐには消退しないので、止血効果は臨床症状（血腫による腫脹や疼痛）のみならず、貧血の改善（進行の抑制）も参考にして判定する。

後天性血友病 A の止血治療に用いられる薬剤は、先天性血友病インヒビター保有例のバイパス止血療法に用いる薬剤と同じく、活性型プロトロンビン複合体製剤 (aPCC) (乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体 商品名：ファイバ静注用 1000[®] 製造販売元：武田薬品工業株式会社)、遺伝子組み換え型活性化第 VII 因子製剤 (rFVIIa) (エプタコグ アルファ 商品名：ノボセブン HI 静注用シリンジ[®] 製造販売元：ノボノルディスクファーマ株式会社)、あるいは凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子製剤 (FVIIa/X) (乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子 商品名：バイクロット[®] 製造販売：KM バイオロジクス株式会社 プロモーション提携：一般社団法人日本血液製剤機構) の 3 種類があり、これらによるバイパス止血療法が主体である。各製剤の使用方法もインヒビター保有 (先天性) 血友病と同じ (p.18 表 6 参照) である。現状ではノボセブン HI[®] が最も多く使用されているが、各製剤の効果の優劣を示すエビデンスはない。

バイパス止血療法は、APTT やその他の凝固検査にその効果が反映されないため、モニタリングが困難であり、現状では臨床症状（血腫による腫脹、疼痛の程度、貧血の進行等）の改善の度合いによって、効果を判定する以外に方法がない。

その他、出血の治療・防止にトラネキサム酸が使用される場合もあるが、いずれのバイパス止血製剤もトラネキサム酸との併用により血栓形成をきたす可能性があるため、併用には注意を要する。

病院内で血友病治療製剤がすぐに入手できない場合、バイパス止血製剤については、夜間や休日な

どの業務時間外でも薬剤の供給が可能な場合があるので、以下に紹介しておく。

- ・ファイバ静注用 1000[®] (武田薬品工業)
メディパルグループに取引のある病院
平日 8:00 ～ 17:00 : SPLine 株式会社 TEL : 03-3517-8300
平日 17:00 ～ 翌 8:00 土・日・祝 24 時間 : コールセンター TEL : 0120-185-268
Takeda Medical Site : <https://www.takedamed.com/page.jsp?id=1048449>
- ・ノボセブン HI 静注用シリンジ[®] (ノボ ノルディスクファーマ)
ノボケア相談室
月曜日から金曜日 (祝日・会社休日を除く) TEL : 0120-180363
夜間及び土日・祝日・会社休日 TEL : 0120-359516
- ・バイクロット[®] (KM バイオロジクス)
各スズケングループ担当支店に問い合わせ

2) 出血の予防

2022 年 6 月、先天性血友病 A に使用されてきた FVIII 機能代替二重特異抗体製剤エミシズマブ (商品名：ヘムライブラ[®]) の、後天性血友病 A の出血抑制に対する保険適応が承認された。現状では、後天性血友病 A に対するヘムライブラ[®] の使用に関するエビデンスは、日本で行われた臨床試験のデータ²⁾ のみで、効果と副作用に関する知見がまだ十分とは言えないが、本薬剤の投与によって患者の凝固機能は FVIII に換算して約 15% 程度上昇するため、ヘムライブラ[®] 投与後の出血頻度は大幅に減少すると推測される。これによって、後天性血友病 A 患者のリハビリテーションや他の医療施設への転院、あるいは退院が、これまでよりも早く安全に実施可能となると期待されている。ただし、投与量を増量してもそれ以上に凝固機能が改善することがないため、出血の止血治療や手術時の出血予防には使用できない。

後天性血友病 A に対するヘムライブラ[®] の投与量は、先天性血友病 A に対する投与量と大きく異なり、1 日目に 6 mg/kg (体重)、2 日目に 3 mg/kg (体重) を皮下投与し、8 日目から 1 回 1.5 mg/kg (体重) を週に一度の間隔で皮下投与する。後天性血友病 A は免疫抑制療法により FVIII 活性が回復してくるため、最後に出血の治療のために使用した血液凝固因子製剤投与後 72 時間を超え、FVIII 活性が 50% 以上となればヘムライブラ[®] の投与を中止する。

表 12. 後天性血友病 A に対するヘムライブラ[®] の投与量

投与開始時		維持期	投与中止
1 日目	2 日目		
6 mg/kg	3 mg/kg	1 回 1.5 mg/kg/w	最後の血液凝固因子製剤投与後 72 時間超 かつ FVIII 活性 >50%

ヘムライブラ[®] の投与により、凝固機能は FVIII に換算して約 15% 程度上昇するが、追加投与をしても効果は増強しない。このため、出血時や観血的処置時には必ず別途バイパス止血療法を併用する必要がある。

ヘムライブラ[®] とバイパス止血製剤 (特にファイバ[®] およびバイクロット[®]) を併用した場合には、血栓塞栓症、血栓性微小血管症を発症する可能性が高くなるため、ヘムライブラ[®] による出血予防を開始した後に発症した出血症状に対しては、原則としてノボセブン HI[®] による止血治療が推奨される。

ヘムライブラ®と併用する際のノボセブン HI®の初回投与量は 90µg/kg 以下とする。

ノボセブン HI®による止血効果が不十分で、やむを得ずバイクロット®を使用せざるを得ない場合は初回投与量を 60µg/kg 以下、ファイバ®を使用せざるを得ない場合は初回投与量を 50U/kg 以下とし、止血を達成できると考える最低用量にとどめる必要がある。

後天性血友病 A の初発時にはバイパス止血療法が必要な場合が多いが、バイパス止血剤の投与中にヘムライブラ®の併用を開始した場合には、血栓性副作用が懸念される。現状ではどの時点でヘムライブラ®を開始するべきかについては、エビデンスもコンセンサスもない。今後の症例の蓄積が期待される。

また、本薬剤を使用した場合は、APTT が実際の凝固機能よりも大幅に短縮し、通常の方法では APTT、FVIII 活性、FVIII インヒビター力価が正確に測定できなくなる。このため、免疫抑制療法の効果をモニタリングすることもできなくなる。正確な APTT、FVIII 活性、FVIII インヒビター力価を測定するためには、ヘムライブラ®に対する中和抗体を混和してからこれらを測定する必要がある。(中和抗体の入手方法については、中外製薬に問い合わせること)

後天性血友病 A に対するヘムライブラ®の使用には様々な注意事項があるため、リスクの最小化を目的に、現在施設要件及び医師要件を満たす施設のみに使用が制限されている。後天性血友病 A に対してヘムライブラ®を使用するに当たっては、中外製薬の医師向けサイト→<https://chugai-pharm.jp/contents/ca/055/001/003/> に詳細が記載されているので、適時参照願いたい。

3) 免疫抑制療法

後天性血友病 A の止血機能を正常化し、出血のリスクを除去するためには、免疫抑制療法によるインヒビターの抑制・根絶が必要である。一部の症例では自然軽快が認められるが、インヒビターが存在する限り重篤な出血症状を来す可能性があるため、免疫抑制療法は診断後直ちに開始することが推奨される。

免疫抑制療法に使用される薬剤として、ステロイド単独、あるいはステロイドとシクロホスファミド (CPA) の併用療法の報告が最も多い。最近では、リツキシマブ (RIT) を用いた報告も増加している。

ステロイド単独による治療に比較して、CPA やリツキシマブとの併用療法はインヒビターの消失率が高く、治療期間も短い傾向にはあるが、逆に有害事象の合併率も高くなるため、最終的な生存率には有意な差がない。現状では、どの薬剤による免疫抑制療法が最も優れているかを示すエビデンスはなく、病状や患者背景とそれぞれの選択肢に予想される副作用を考慮した上で臨床的に判断されている。図 7 に我が国のガイドラインの免疫抑制療法のアルゴリズムを示す。

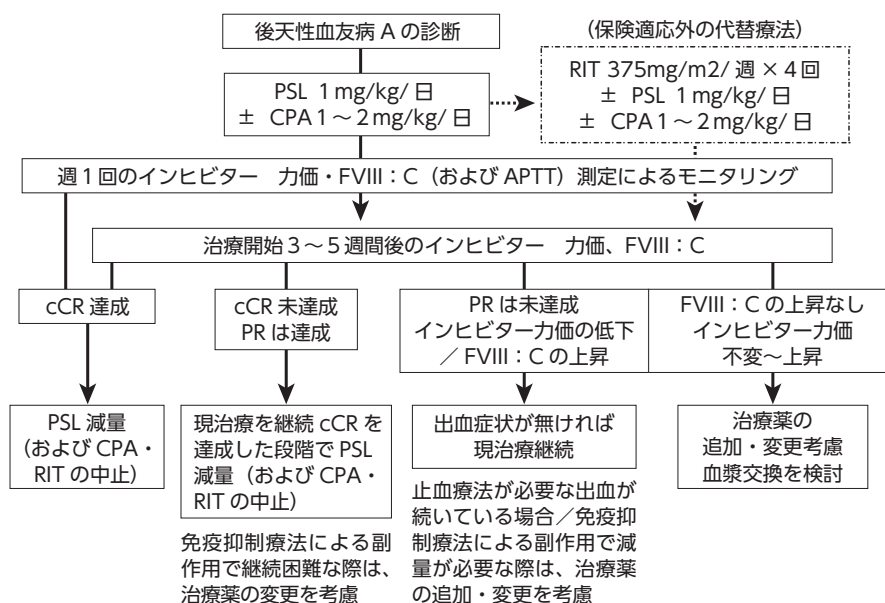


図 7. 後天性血友病 A に対する免疫抑制療法のアルゴリズム

PSL：プレドニゾロン，CPA：シクロホスファミド，RIT：リツキシマブ，FVIII:C：第 VIII 因子活性，
CR（完全寛解）：第 VIII 因子活性正常化かつインヒビター検出感度以下かつ免疫抑制療法終了
cCR（凝固能的完全寛解）：第 VIII 因子活性正常化かつインヒビター検出感度以下
PR（部分寛解）：発症時と比較してインヒビター力価が 1/2 未満に低下

免疫抑制療法の効果は、APTT、FVIII 活性、FVIII インヒビターを週に一回程度計測して判定する。免疫抑制療法開始後は次第にインヒビター力価の低下、あるいは FVIII 活性の上昇が認められ、APTT も短縮する。寛解に達するまでの期間は約 4～6 週が中央値であるが、3 ヶ月あるいは半年以上を必要とする症例もある。治療開始後数週間たってもインヒビター力価の低下が認められない場合は、薬剤の追加や変更を考慮する必要がある。

後天性血友病 A は重篤な出血をきたして死亡する場合があるが、死因の約半数は肺炎や敗血症などの感染症である。強力な、あるいは長期に及ぶ免疫抑制療法を行う際には、このことを念頭に置いて感染症の早期発見・予防にも務めねばならない。

6. 後天性血友病 A とは関連のない疾患・症状で搬送された場合

後天性血友病 A は急性疾患であり、入院加療により寛解した症例が、免疫抑制療法を継続、減量、中止する間、外来に通院する。したがって、再発、再燃時を除き、外来通院中の後天性血友病 A 症例は基本的に寛解状態である。外来通院中の後天性血友病 A 症例が何らかの疾患・症状で搬送された場合、APTT に変化がなければ、搬送の原因となった疾患の治療を通常通り実施すれば良い。APTT の延長が認められる場合は、再度 FVIII 活性と FVIII インヒビターの測定を実施し、再発、再燃であれば、後天性血友病 A の治療を再開、強化する。

7. 参考文献

- 1) 酒井 道生, 他. 後天性血友病 A 診療ガイドライン 2017 年改訂版. 日本血栓止血学会誌 28 巻 6 号 Page715-74. 2017.
- 2) Shima M, et al. A prospective, multicenter, open-label phase III study of emicizumab prophylaxis in patients with acquired hemophilia A. J Thromb Haemost. 2022.(in press)

発行

厚生労働省 エイズ対策政策研究事業
HIV 感染血友病患者の救急対応の課題解決のための研究班

研究代表者

兵庫医科大学 呼吸器・血液内科 日笠 聡

研究分担者

宗像水光会総合病院 小児科 酒井 道生
東京医科大学 臨床検査医学分野 天野 景裕
三重大学医学部附属病院 輸血・細胞治療部 松本 剛史
三重大学医学部附属病院 感染症内科・救命救急・総合集中治療センター 鈴木 圭
独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター HIV/AIDS 先端医療開発センター
矢倉 裕輝

研究協力者

大阪大学医学部附属病院 輸血部 柏木 浩和（免疫性血小板減少症）
奈良県立医科大学 輸血部・血液内科 松本 雅則（血栓性血小板減少性紫斑病）

2024 年 3 月

通院医療機関・診療科

1

	病院・	科
担当医		
連絡先（平日昼間）		
連絡先（休日・夜間）		

2

	病院・	科
担当医		
連絡先（平日昼間）		
連絡先（休日・夜間）		

わたしは

出血性疾患を

もっています

出血の治療や手術時には 凝固因子製剤の投与が必要 です
至急 裏面の医療機関に連絡してください

氏名：

生年月日： 西暦 年 月 日

住所：

緊急連絡先：

診断名

因子活性： % インヒビター 有 ・ 無

出血の治療に使用している製剤：

投与量： 単位：mg

■ 上記製剤がない場合は、他の 因子製剤でも

出血傾向の抑制が期待できます。

■ 出血の場合は 単位：mg をできるだけ早急に

投与して下さい。

自由記載欄

この印刷物は、令和5年度厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策政策研究事業）を受け作成いたしました。

HIV感染血友病患者の救急対応の課題解決のための研究（研究代表者 日笠 聡）

厚生労働省 エイズ対策政策研究事業

HIV感染血友病患者の救急対応の課題解決のための研究

2023年度 研究報告書

救急医療機関・血友病診療施設における、
緊急時薬剤発注に関する調査

研究代表者

兵庫医科大学 呼吸器・血液内科 日笠 聡

厚生労働省 エイズ対策政策研究事業
HIV 感染血友病患者の救急対応の課題解決のための研究
2023 年度研究報告書

救急医療機関・血友病診療施設における、緊急時薬剤発注に関する調査

研究代表者：兵庫医科大学 呼吸器・血液内科
日笠 聡

序文

血友病等の止血機能異常症の出血治療には凝固因子製剤等が必要な場合があるが、心疾患、脳血管疾患、外傷といった救急搬送を必要とする合併症が生じた場合に、搬送先の施設ではこれらの薬剤が使用できなかったり、止血機構異常症の治療経験のある医師がいないことも多く、適切な治療ができなかった事例が報告されている。

令和3年度厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策政策研究事業）の「エイズ予防指針に基づく対策の評価と推進のための研究」では、止血機能異常症の救急診療をより適切に実施するための解決策の一つとして、患者の病状・治療を搬送施設に提示する緊急時患者カードを開発・作成し、患者および診療医に配布した。本研究は、これらの患者の救急搬送の各段階における現状を調査した上で問題点を抽出し、改善策を講じるための基礎資料を作成するとともに、緊急時患者カードのより有効な利用方法を患者や医療機関に向けて提案していくことを目的とする。

令和4年度は、止血機能異常症の救急診療体制について、救急搬送時、救急医療機関での初療時、血友病診療施設との連携や凝固因子製剤等の供給時についての現状と問題点について、アンケート調査を実施した。

この結果を踏まえ、令和5年度は、救急医療機関・血友病診療施設における緊急時の薬剤発注に関して、全国の救急科専門医指定施設および血友病診療施設に対し、アンケート調査を実施した。

本報告書では、これらのアンケート集計結果について報告する。

なお、本研究班では、救急医療現場において適切な初療が可能となるよう、手軽に参照できる「救急領域における止血機能異常症の診療ガイド」を併せて作成したので、臨床現場で適時参照いただければ幸いである。

厚生労働省 エイズ対策政策研究事業
HIV 感染血友病患者の救急対応の課題解決のための研究
研究代表者：兵庫医科大学 呼吸器・血液内科
日笠 聡

目次

概要	3
目的	3
方法	4
結果	4
1. 止血機能異常症の止血治療に用いる製剤の採用・在庫	4
2. 未採用の血友病・von Willebrand 病治療薬の緊急緊急購入について	10
3. 血友病・von Willebrand 病治療薬の流通について	11
4. 医薬品卸業者について	16
5. 救急担当薬剤師、血友病・von Willebrand 病関連の研修会受講について	17
6. 輸血製剤の取り扱いの有無	18
考察	19
別添 アンケート調査票	21

**本研究班の研究活動および研究結果について、ご意見を募集しております。
今後の研究活動に役立てたいと考えますので、皆様のご意見を是非お寄せ
ください。**

**連絡先: HIV 感染血友病患者の救急対応の課題解決のための研究
事務局 児玉紗織 hatemura@hyo-med.ac.jp**

概要:

全国の日本救急医学会救急科専門医指定施設（救急施設）551 施設、血友病診療連携委員会ブロック拠点病院・地域中核病院（血友病拠点病院）97 施設、合計 566 施設（82 施設は重複）に対しアンケートを送付し、290 施設からの回答が得られた。（回収率：51.2%）

血友病・VWD 治療製剤の採用・在庫のある施設は、第 VIII 因子製剤が採用 58.6%、在庫 49.7%、第 IX 因子製剤が採用 35.2%、在庫 30.7%、バイパス製剤が採用 32.4%、在庫 24.8%、von Willebrand 因子（VWF）含有製剤が採用 26.6%、在庫 24.8%であった。在庫がない理由（複数回答）は、「定期的に処方される患者がいない」を挙げた施設が最も多く（82.7%）、次いで「医師から在庫して欲しいとの依頼がない」（69.2%）、「購入経験がない」（53.8%）を挙げた施設が多かった。在庫の配置が難しい理由（複数回答）は、「高価であるため、在庫リスクが高い」「返品できない、もしくは返品できないかもしれない」「定期的に処方が出ない」を挙げた施設がいずれも 90%前後あった。

未採用の血友病・von Willebrand 病治療薬の発注可能となる日数については「すぐにでも」から 3 日以上まで様々であったが、卸に在庫があれば日勤帯で 72.7%、夜勤帯で 35.4%の施設が 3 時間以内に発注可能であった。

一部の製剤には、緊急時に特定の卸から直接納品するシステム、卸業者間で薬剤を融通し納品するシステムなど、緊急時の薬剤入手をより迅速にできるシステムがあるが、これらの認知度はおおむね低く、これらのシステムを知っていると回答した施設はいずれも 30.7%であった。また、小型の低温搬送装置を病院や薬局に配置し、新しいロットの製剤を常に配備してもらえるシステムもあるが、これについては既に導入している施設と、知っている施設は 66.6%であった。

以上から、血友病・VWD 治療製剤の採用・在庫のある施設は一部に限られ、卸に製剤の在庫があれば、比較的短時間で発注可能だが、ない場合にはかなり時間がかかることが判明した。緊急時の薬剤入手をより迅速にできるシステムの認知度は低く、これについては広く周知する必要があると考えられた。

目的:

血友病等の止血機能異常症では、出血時を中心とした緊急処置時に専門的治療や治療薬が必要であるが、2022 年度の日本救急医学会救急科専門医指定施設（救急施設）551 施設、血友病診療連携委員会ブロック拠点病院・地域中核病院（血友病拠点病院）97 施設の医師に対するアンケート調査では、救急施設における止血異常症の診療経験や治療製剤の在庫が一部の施設に限られることが確認された。

そこで本年度は、これらの製剤について、より正確な採用、在庫頻度と、採用、在庫が少ない理由、および緊急時の製剤の入手、流通に関する問題点等を把握するために、同施設の薬剤部に対して、アンケート調査を実施した。

方法:

全国の救急施設 551 施設、血友病拠点病院 97 施設、合計 566 施設（82 施設は重複）に対し添付のアンケートを送付し、郵送または WEB 入力により回答を回収した。一部の回答は血友病拠点病院と、そうではない救急施設（非血友病拠点病院）に分けて解析した。血友病拠点病院 97 施設中、救急施設ではない施設は 15 施設しかいないため、救急施設、非救急施設に分けた解析はしていない。

結果:

合計 290 施設からの回答が得られた。（回収率：51.2%）

回答があった救急施設は 281 施設、血友病拠点病院は 64 施設で、55 施設は重複しており、非血友病拠点病院が 226 施設、非救急施設は 9 施設であった。

1. 止血機能異常症の止血治療に用いる製剤の採用・在庫

1-1-1. 血友病・von Willebrand 病以外の、主に後天性凝固因子欠乏に用いる凝固因子製剤

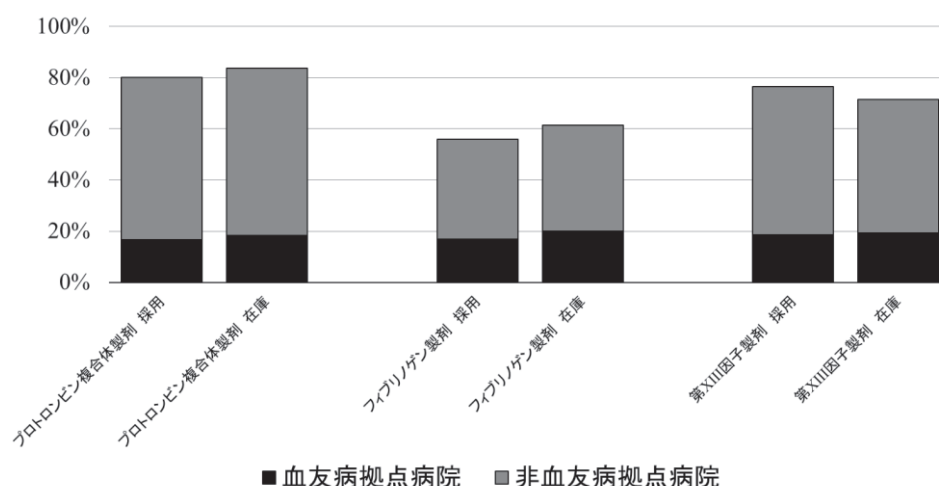


図 1. 後天性凝固因子欠乏に用いる凝固因子製剤 各製剤・各規格の採用・在庫施設 (n=290)

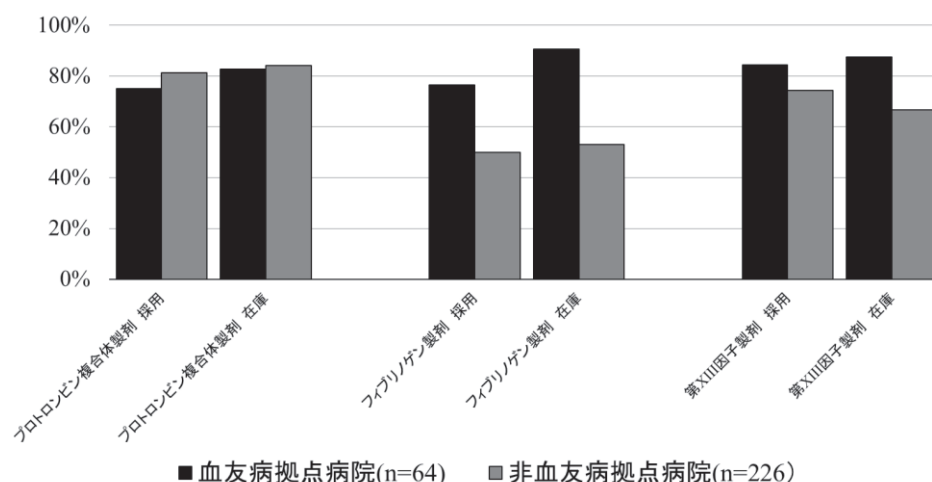


図 2. 後天性凝固因子欠乏に用いる凝固因子製剤 施設別各製剤の採用・在庫頻度

血友病・VWD 以外の（主として）後天性凝固異常症の治療に用いる製剤については、いずれも 60～80%の施設で採用・在庫がある。

血友病拠点病院と非血友病拠点病院での採用・在庫頻度の比較では、プロトロンビン複合体製剤は採用・在庫ともに頻度はほぼ同じ（採用：血友病拠点病院 75.0%、非血友病拠点病院 81.4%・在庫：血友病拠点病院 82.8%、非血友病拠点病院 84.1%）であったが、フィブリノゲン製剤は採用・在庫ともに血友病拠点病院が非血友病拠点病院よりも採用で 25%、在庫で 35%以上多く（採用：血友病拠点病院 76.6%、非血友病拠点病院 50.0%・在庫：血友病拠点病院 90.6%、非血友病拠点病院 53.1%）、第 XIII 因子製剤は血友病拠点病院が非血友病拠点病院よりも採用で 10%、在庫で 20%程度多かった（採用：血友病拠点病院 84.4%、非血友病拠点病院 74.3%・在庫：血友病拠点病院 87.5%、非血友病拠点病院 66.8%）。

1-1-2. 止血機能異常症の止血治療に用いる製剤（血友病・von Willebrand 病治療製剤）

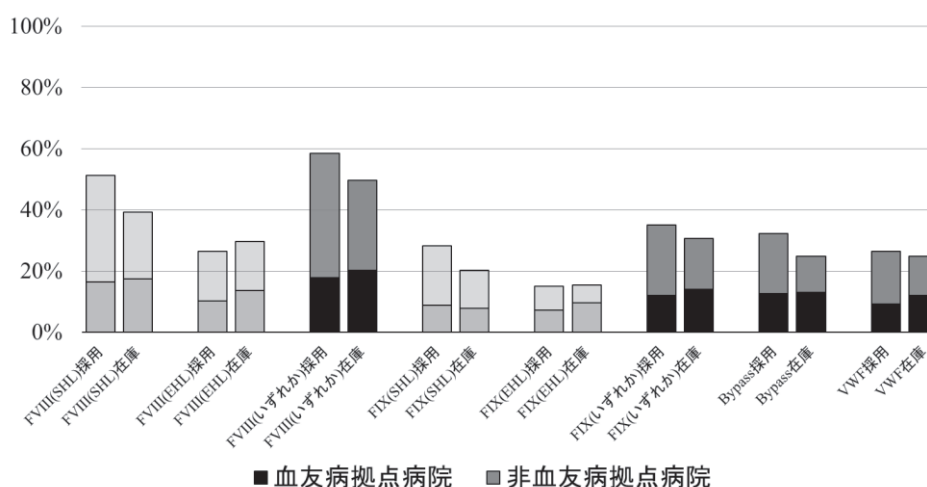


図 3. 血友病・VWD 治療製剤の採用・在庫施設 (n=290)

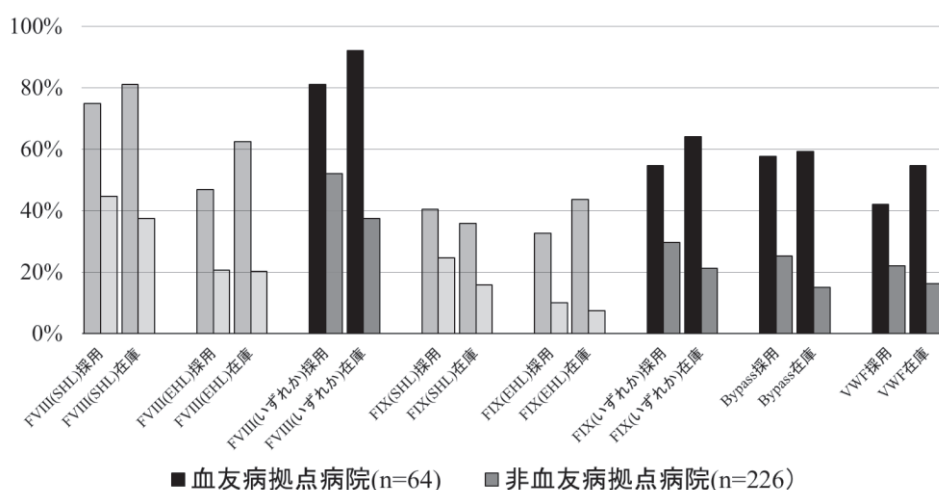


図 4. 血友病・VWD 治療製剤の採用・在庫施設 施設別各製剤の採用・在庫頻度

一方、血友病・VWD 治療製剤の採用・在庫のある施設は、第 VIII 因子（FVIII）製剤が採用 58.6%、在庫 49.7%、第 IX 因子（FIX）製剤が採用 35.2%、在庫 30.7%、バイパス止血（Bypass）製剤が採用 32.4%、在庫 24.8%、von Willebrand 因子含有（VWF）製剤が採用 42.2%、在庫 24.8%であった。

血友病拠点病院と非血友病拠点病院での採用・在庫頻度の比較では、いずれの製剤も血友病拠点病院と非血友病拠点病院の間に大きな差があり、FVIII 製剤は採用：血友病拠点病院 81.3%、非血友病拠点病院 52.2%・在庫：血友病拠点病院 92.2%、非血友病拠点病院 37.6%、FIX 製剤は採用：血友病拠点病院 54.7%、非血友病拠点病院 29.6%・在庫：血友病拠点病院 64.1%、非血友病拠点病院 21.2%、Bypass 製剤は採用：血友病拠点病院 57.8%、非血友病拠点病院 25.2%・在庫：血友病拠点病院 59.4%、非血友病拠点病院 15.0%、VWF 製剤は採用：血友病拠点病院 42.2%、非血友病拠点病院 22.1%・在庫：血友病拠点病院 54.7%、非血友病拠点病院 16.4%であった。

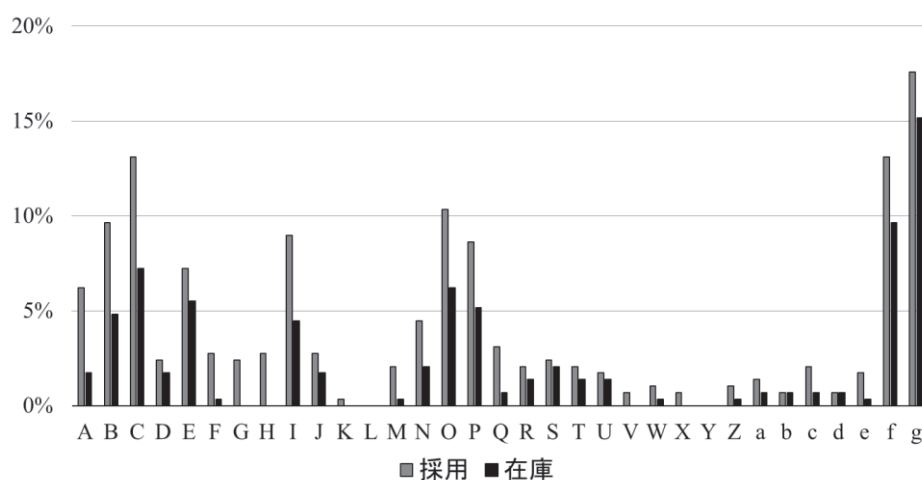


図 5. FVIII（SHL）製剤の各製剤・各規格の採用・在庫施設（n=290）

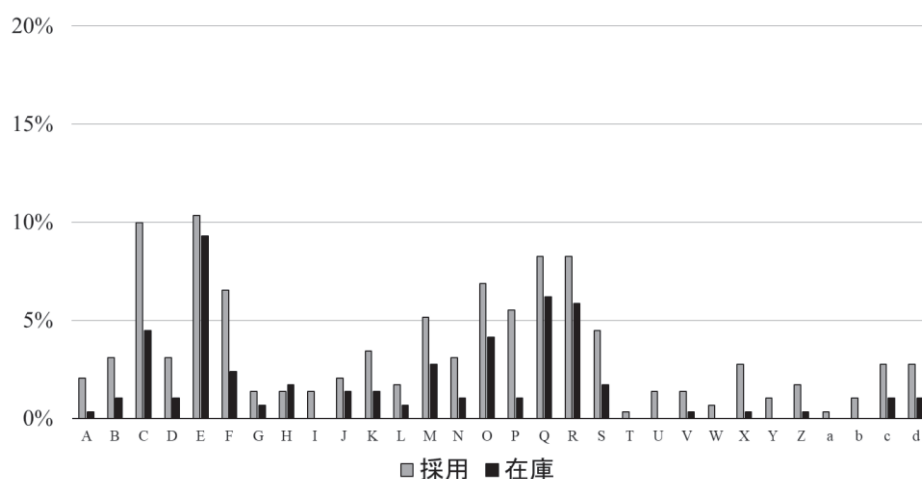


図 6. FVIII (EHL) 製剤の各製剤・各規格の採用・在庫施設 (n=290)

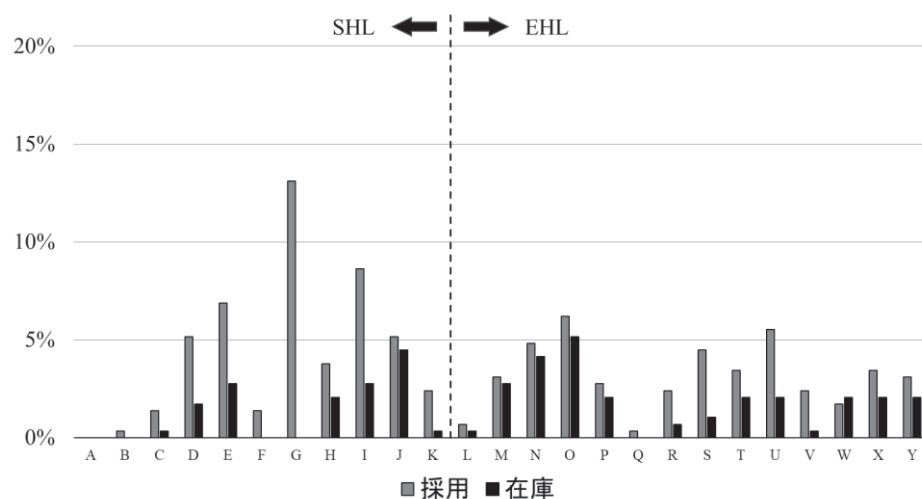


図 7. FIX (SHL・EHL) 製剤の各製剤・各規格の採用・在庫施設 (n=290)

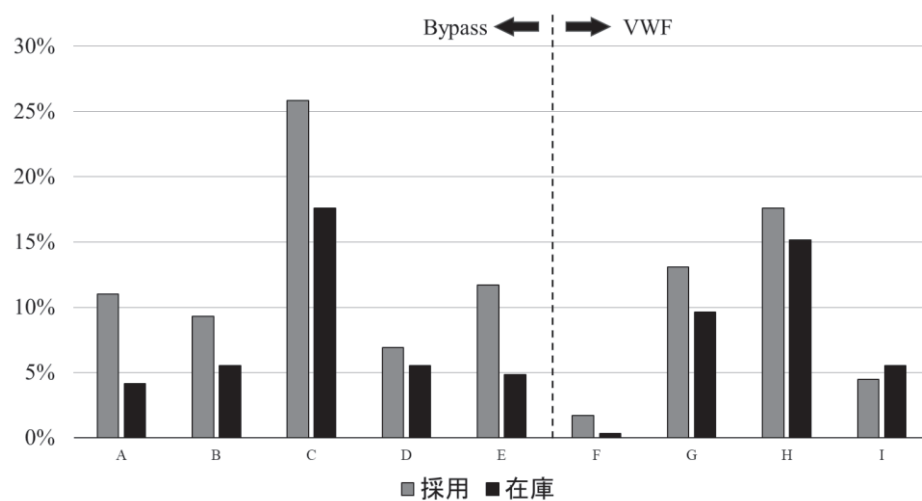


図 8. Bypass 製剤・VWF 製剤の各製剤・各規格の採用・在庫施設 (n=290)

血友病・VWD 治療製剤には多数の種類、規格があり、今回調査した 2023 年 10 月時点で、FVIII 製剤は、半減期標準型（SHL）7 種類 33 規格、半減期延長型（EHL）5 種類 30 規格、合計 12 種類 63 規格、FIX 製剤は、半減期標準型（SHL）4 種類 11 規格、半減期延長型（EHL）3 種類 14 規格、合計 7 種類 25 規格、Bypass 製剤は 3 種類 5 規格、VWF 製剤は 2 種類 4 規格であった。

このため、各施設における各製剤・各規格の採用、在庫は広く分散しており、特定の製剤の特定の規格を採用、在庫している施設は、大部分が 10%以下であった。

1-2. 血友病・von Willebrand 病治療製剤の在庫がない理由（複数回答可）。

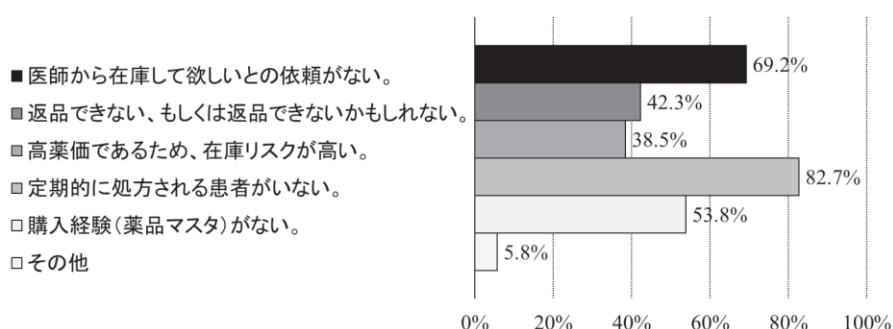


図 9. 血友病・von Willebrand 病治療製剤の在庫がない理由
(n=52 複数回答)

血友病・von Willebrand 病治療製剤の在庫がない理由（複数回答）については、「定期的に処方される患者がいない」を挙げた施設が最も多く（82.7%）、次いで「医師から在庫して欲しいとの依頼がない」（69.2%）、「購入経験がない」（53.8%）を挙げた施設が多かった。

1-3. 医師から緊急対応用の血友病・von Willebrand 病治療製剤について在庫の配置依頼があった場合の対応可否

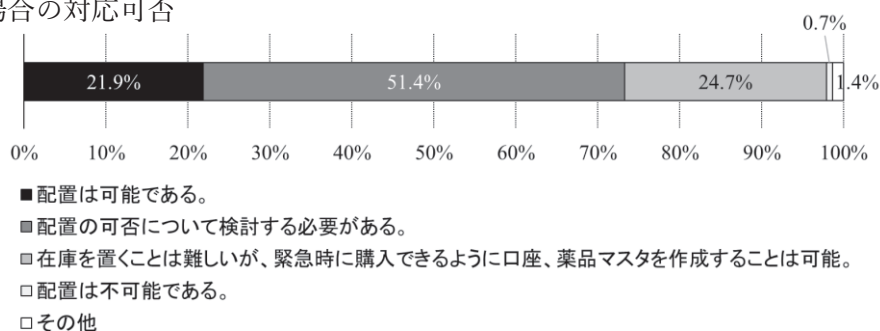


図 10. 医師から緊急対応用の血友病・von Willebrand 病
治療製剤の在庫配置依頼があった場合の対応可否
(n=288)

73.3%の施設では、医師からの要望があれば、血友病・von Willebrand 病治療製剤を

(一部検討の上) 配置が可能であり、97.9%の施設では緊急時に購入することが可能であった。

1-4. 緊急対応用の在庫の配置について、その可否の決定に関わる担当者 (複数回答可)

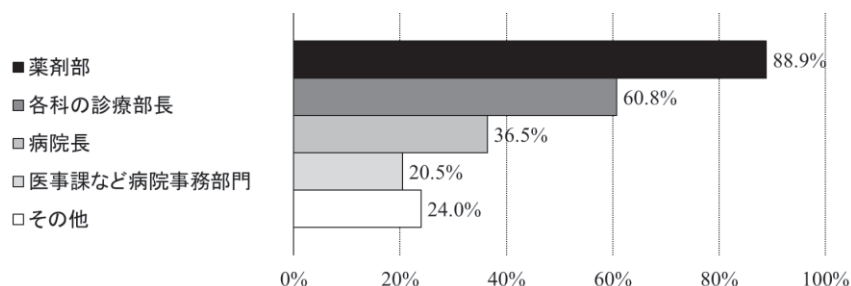


図 11. 緊急対応用の在庫の配置についての決定に関わる担当
(n=288 複数回答)

緊急対応用の在庫の配置についての決定に関わる担当 (複数回答) は薬剤部が 88.9%、ついで診療部長が 60.8%であった。その他の自由記載欄には、薬事委員会、薬事審議 (委員) 会、薬剤管理委員会等の委員会を挙げた施設が 43 施設 (14.9%) あった。

1-5. 緊急対応用の血友病・von Willebrand 病治療製剤について在庫の配置が難しい理由

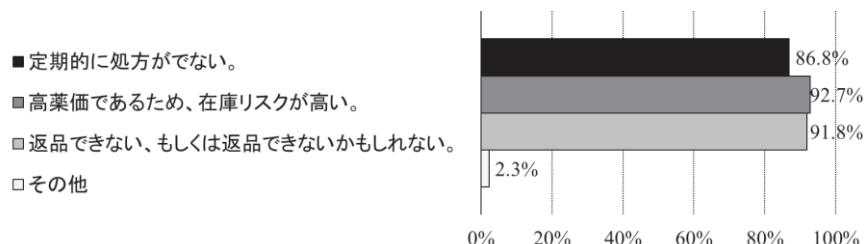


図 12. 緊急対応用の血友病・von Willebrand 病治療製剤の在庫配置が難しい理由
(n=220 複数回答)

緊急対応用の血友病・von Willebrand 病治療製剤の在庫配置が難しい理由 (複数回答) は、「高価であるため、在庫リスクが高い」「返品できない、もしくは返品できないかもしれない」「定期的に処方が出ない」を挙げた施設がいずれも 90%前後で、その他の理由はほとんど記載がなかった。

2. 未採用の血友病・von Willebrand 病治療薬の緊急購入について

2-1. 未採用の血友病・von Willebrand 病治療薬の発注可能となる日数

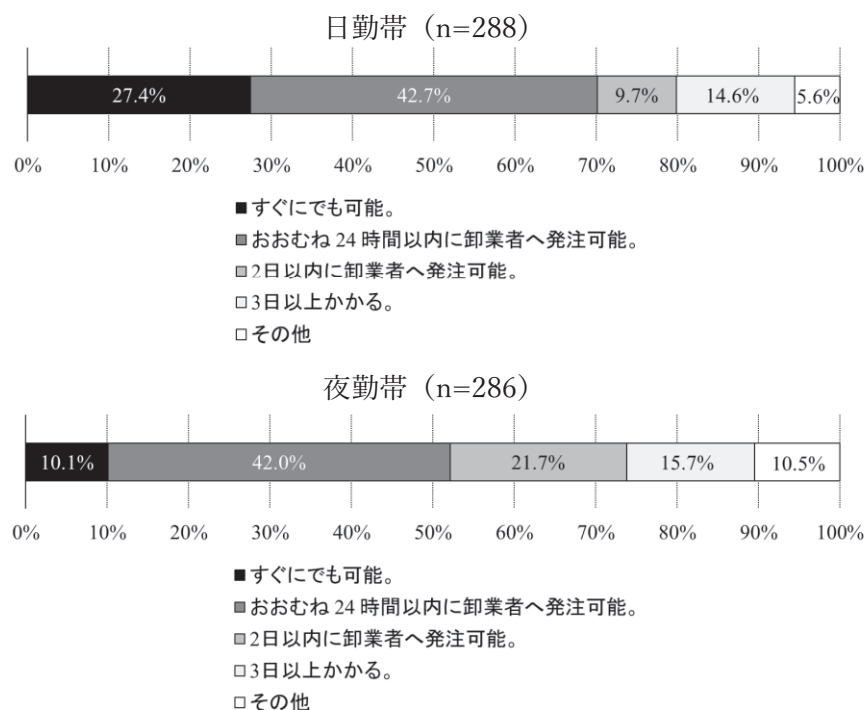


図 13. 未採用の血友病・von Willebrand 病治療薬の発注可能となる日数

未採用の血友病・von Willebrand 病治療薬の発注可能となる日数は、日勤帯であれば 70.1%、夜勤帯でも 52.1%の施設が 24 時間以内に発注可能であるが、その他の自由記載欄には、院内の手続き、あるいは卸の在庫の有無、依頼曜日、過去の購入歴などによって、日数が左右されとの記載が見られた。特に卸に在庫については、在庫があれば 24 時間以内に入手できるが、在庫がなければ 7 日程度必要との記載が見られた。

2-2. 卸業者へ発注可能となるまでに時間を要する理由（複数回答可）。

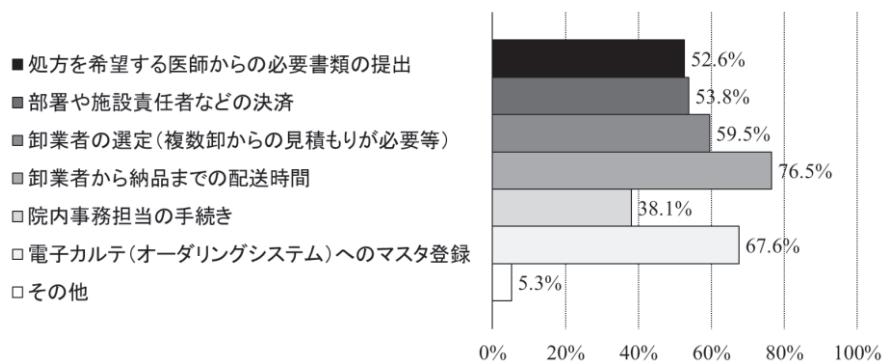
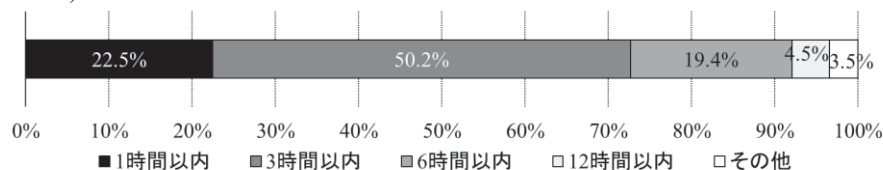


図 14. 発注可能になるまでに時間を要する理由
(n=247 複数回答)

卸業者へ発注可能となるまでに時間を要する理由（複数回答）については、卸業者から納品までの配送時間が最も多く、電子カルテへのマスタ登録、卸業者の選定、責任者の決裁、処方希望医師からの書類提出など院内の手続きを挙げる施設も半数以上あった。

2-3. 普段薬剤を納品している卸業者の支店に在庫がある場合、急配にかかる時間

日勤帯（n=289）



夜勤帯（n=285）

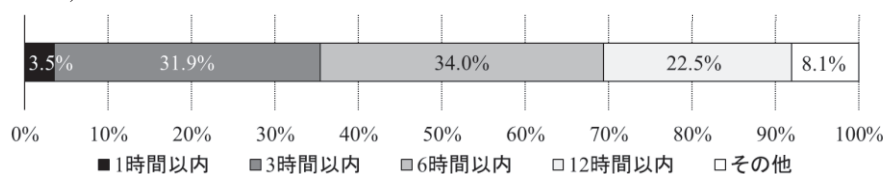


図 15. 卸業者の支店に在庫がある場合の急配にかかる時間

普段薬剤を納品している（取引のある）卸業者の支店に在庫がある場合、急配にかかる時間は日勤帯では 72.7%が 3 時間以内、夜勤帯でも 69.4%が 6 時間以内に急配が可能であった。

3. 血友病・von Willebrand 病治療薬の流通について

3-1. 緊急時に卸から直接納品するシステムの認知

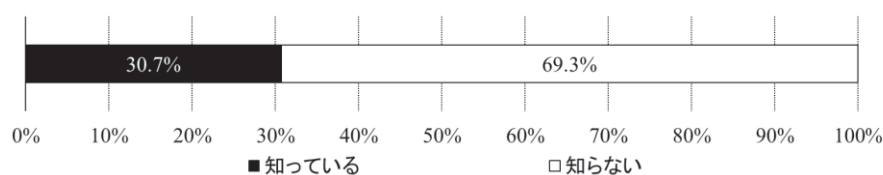


図 16. 緊急時に卸から直接納品するシステムの認知
(n=290)

血友病治療に使用する以下の凝固因子製剤に関しては、夜間や休日などの業務時間外でも、下記の製剤はメーカーに直接発注することで薬剤が供給される場合がある。

バイパス止血製剤	
・ノボセブン HI 静注用シリンジ [®] （ノボ ノルディスクファーマ）	
ノボケア相談室	
月曜日から金曜日（祝日・会社休日を除く）	TEL：0120-180363
夜間及び土日・祝日・会社休日	TEL：0120-359516

これについて知っていた施設は 30.7%であり、多くの施設では認知されていないことが確認された。

3-2,3 直接納品するシステムを用いた発注の可否と、それを利用した場合に卸業者へ発注可能となる時間は短縮されるか

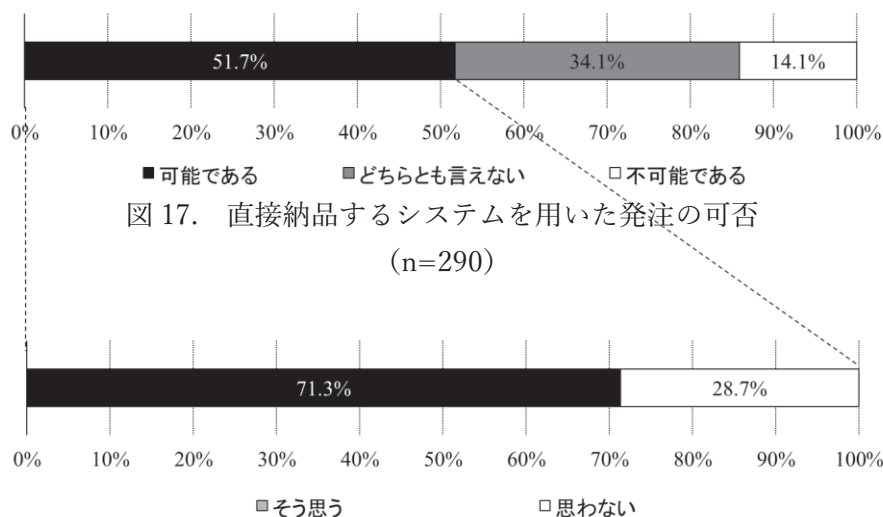


図 18. 直接納品するシステムを用いた場合、
卸業者へ発注可能となる時間は短縮されると思うか
(n=150)

この直接納品するシステムを利用した発注が「可能」と回答した施設は 51.7%（150 施設）で、34.1%（99 施設）は「どちらとも言えない」、14.1%（41 施設）は「不可能」であった。

「どちらとも言えない」と回答した 99 施設におけるその理由（n=94、複数回答）は、35.1%（33 施設）が判断不可・困難、30.9%（29 施設）が本システムについて不明な点がある、18.1%（17 施設）が契約・卸関連の問題、16.0%（15 施設）が要検討・確認・承認であった。

本システムの利用が「可能」と回答した 150 施設のうち、107 施設（71.3%）は、これを利用した場合、「卸業者へ発注可能となる時間は短縮されると思う」と回答したが、28.7%（43 施設）はそう思わないと回答した。

「発注時間は短縮されないと思う」と回答した 43 施設におけるその理由（n=43、複数回答）は、書類手続き、委員会などの承認、マスタ登録など院内の要因を挙げた施設が 37.2%（16 施設）、卸の在庫、病院の地理的要因など院外の要因を挙げた施設が 37.2%（16 施設）であった。

3-4. 卸業者間で薬剤を融通し、納品するシステムの認知

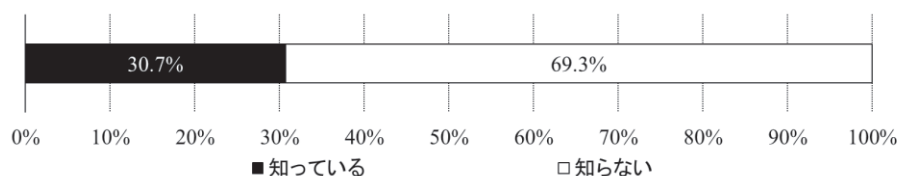


図 19. 卸業者間で薬剤を融通し、納品するシステムの認知
(n=290)

また、以下の凝固因子製剤に関しては、卸業者間で薬剤を融通し、納品するシステム（薬剤の在庫拠点を特定の卸業者に委託し、他の卸業者から依頼があった場合は、そこから製剤を提供するシステム等）があり、下記の医薬品卸売業者に発注することで薬剤が供給される場合がある。

第 VIII 因子製剤

- ・ヌーイック®（藤本製薬）
各スズケングループ担当支店に問い合わせ
- ・エイフスチラ®（CSL ベーリング）
北海道：(株)モロオ、九州：富田薬品(株)、その他の地域：アルフレッサ グループ 会社に問い合わせ
- ・アドベイト静注用キット®（250 単位のみ 武田薬品工業）
メディパルグループに取引のある病院
平日 8:00～17:00：SPLine 株式会社 TEL：03-3562-8300
平日 17:00～翌 8:00 土・日・祝 24 時間：コールセンター TEL：0120-435-195

第 IX 因子製剤

- ・イデルビオン®（CSL ベーリング）
北海道：(株)モロオ、九州：富田薬品(株)、その他の地域：アルフレッサ グループ 会社に問い合わせ

バイパス止血製剤

- ・ファイバ静注用 1000®（武田薬品工業）
メディパルグループに取引のある病院
平日 8:00～17:00：SPLine 株式会社 TEL：03-3517-5508
平日 17:00～翌 8:00 土・日・祝 24 時間：コールセンター TEL：0120-185-268
Takeda Medical Site：<https://www.takedamed.com/page.jsp?id=1048449>

・ バイクロット® (KM バイオロジクス)
各スズケングループ担当支店に問い合わせ

これについて知っていた施設も 30.7%であり、多くの施設では認知されていないことが確認された。

3-5,6. 卸業者間で薬剤を融通し、納品するシステムを用いた発注の可否と、それを利用した場合に卸業者へ発注可能となる時間は短縮されるか

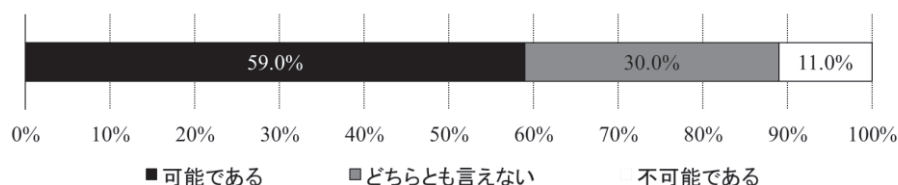


図 20. 卸業者間で薬剤を融通し納品するシステムを用いた発注の可否
(n=290)

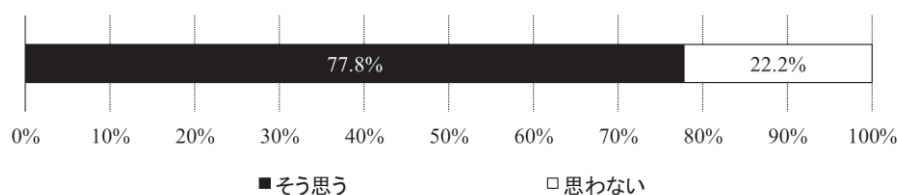


図 21. 卸業者間で薬剤を融通し納品するシステムを用いた場合、
卸業者へ発注可能となる時間は短縮されると思うか
(n=172)

この卸業者間で薬剤を融通し納品するシステムを利用した発注が「可能」と回答した施設は 59.0% (171 施設) で、30.0% (87 施設) は「どちらとも言えない」、11.0% (32 施設) は「不可能」であった。

「どちらとも言えない」と回答した 87 施設におけるその理由 (n=86、複数回答) は、37.2% (32 施設) が本システムについて不明な点がある、24.4% (21 施設) が要検討・確認・承認、24.4% (21 施設) が契約・卸関連の問題、11.6% (10 施設) が判断不可・困難であった。

本システムの利用が「可能」と回答した 171 施設のうち、133 施設 (77.8%) は、これを利用した場合、「卸業者へ発注可能となる時間は短縮されると思う」と回答したが、22.2% (38 施設) はそう思わないと回答した。

「発注時間は短縮されないと思う」と回答した 38 施設におけるその理由 (n=38、複数回答) は、書類手続き、委員会などの承認、マスタ登録など院内の要因を挙げた施設が 52.6% (20 施設)、卸の在庫、病院の地理的要因など院外の要因を挙げた施設が 23.6% (9 施設) であった。

3-7. 小型の低温搬送装置を病院や薬局に配置し、新しいロットの製剤を常に配備してもらえるシステムの認知

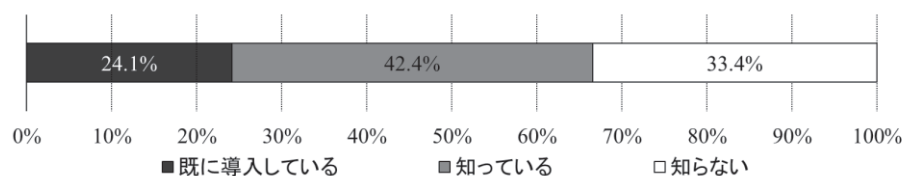


図 22. 小型の低温搬送装置を病院や薬局に配置し、新しいロットの製剤を常に配備してもらえるシステムの認知
(n=290)

一部の製薬メーカーや卸業者は、小型の低温搬送装置を病院や薬局に配置し、新しいロットの製剤を常に配備してもらえるシステム（例：ノボ ノルディスク ファーマ株式会社のサルム、株式会社スズケンのキュービクス、アルフレッサ株式会社のノヴァム等）を提供しており、これを導入すると使用期限が近づいた製剤を定期的に入れ替えてもらえるため、使用しなかった薬剤の廃棄はなくなるが、「既導入済み」あるいは「知っている」と回答した施設が 66.5%であり、これについては、比較的多くの施設に認知されている。

3-8,9. 新しいロットの製剤を常に配備してもらえるシステムを導入して、常に院内に血友病治療薬を配備することの可否と、その導入を検討しようと思うか

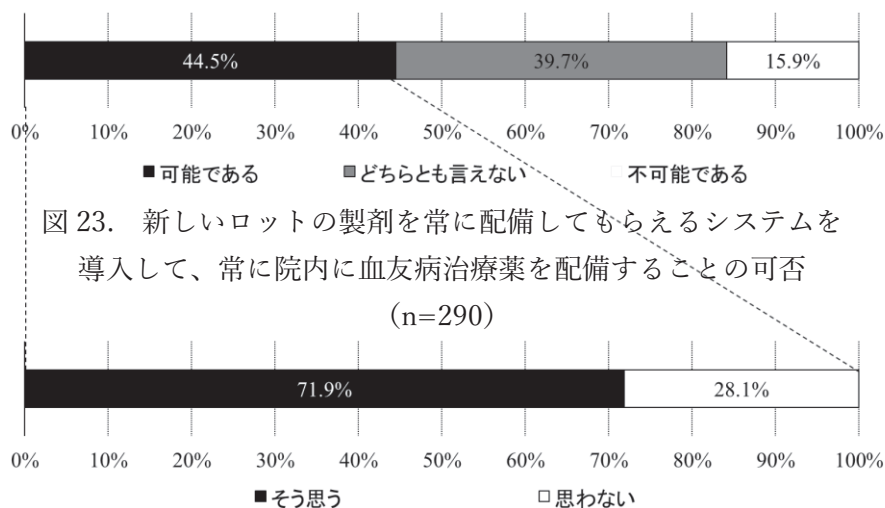


図 23. 新しいロットの製剤を常に配備してもらえるシステムを導入して、常に院内に血友病治療薬を配備することの可否
(n=290)

図 24. 新しいロットの製剤を常に配備してもらえるシステムの導入を検討しようと思うか
(n=128)

本システムを利用して製剤を配備することが「可能」と回答した施設は 44.5% (129 施設) で、「どちらとも言えない」が 39.7% (115 施設)、「不可能」は 15.9% (46 施設) であった。

「どちらとも言えない」と回答した 115 施設におけるその理由 (n=115、複数回答) は、24.3% (28 施設) が設置スペース・電源等の問題、20.9% (24 施設) がコスト、16.5% (19 施設) が要検討・確認・承認、13.0% (15 施設) が実績・前例・需要がない、7.0% (8 施設)

が契約・卸の問題、5.2%（6 施設）が在庫管理の問題、4.3%（5 施設）が不明な点がある、同じく 4.3%（5 施設）薬品・品目の問題であった。

本システムを利用して製剤を配備することが「可能」と回答した 44.5%（129 施設）のうち、92 施設（71.3%）は導入を「検討しようと思う」と回答したが、36 施設（27.9%）は「検討しようと思わない」と回答した。

「検討しようと思わない」と回答した 36 施設におけるその理由（n=35、複数回答）は、55.6%（20 施設）が需要がない、設置スペース・電源等の問題が 14.3%（5 施設）、コストが 11.8%（4 施設）であった。

4. 医薬品卸業者について

4-1. 購入契約を行っている医薬品卸業の数

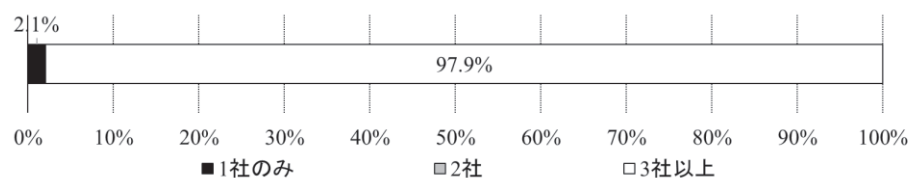


図 25. 施設で購入契約を行っている医薬品卸業者の数
(n=289)

医薬品の購入契約を行っている医薬品卸業者はほとんどの施設で 3 社以上であった。

4-2. 緊急購入が必要な薬剤が、購入契約を行っていない医薬品卸業者の取り扱いの場合の対応

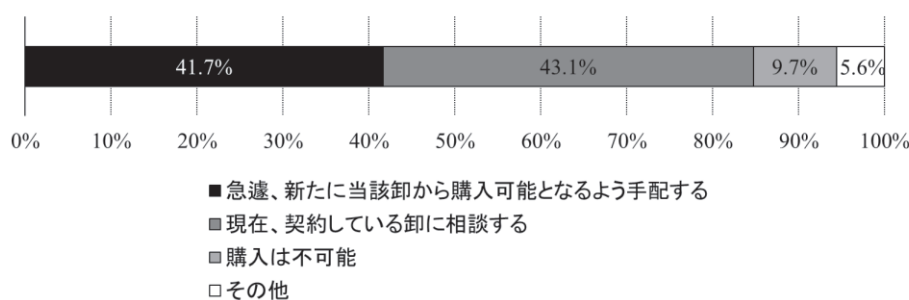


図 26. 緊急購入が必要な薬剤が、購入契約を行っていない
医薬品卸業者の取り扱いの場合の対応
(n=288)

緊急購入が必要な薬剤が、購入契約を行っていない医薬品卸業者の取り扱いの場合、41.3%の施設が「急遽、新たに当該卸から購入可能となるよう手配する」で、43.1%の施設は「現在、契約している卸に相談する」であった。一部（5.6%）は契約していない卸業

者からの購入は不可能あった。

5. 救急担当薬剤師、血友病・von Willebrand 病関連の研修会受講について

5-1. 救急担当の薬剤師がいるか

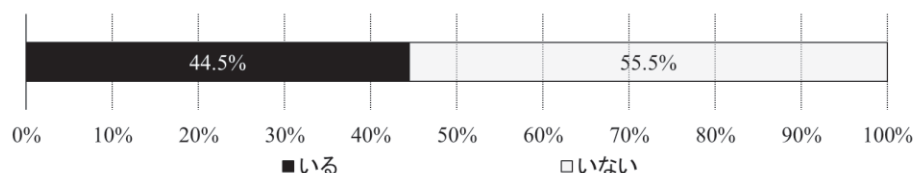


図 27. 救急担当の薬剤師がいるか

(n=290)

救急担当の薬剤師については、44.5%の施設で「いる」、55.5%の施設は「いない」であった。

5-2. 薬剤部（科）内で 2 年以内に血友病・von Willebrand 病の講習会、勉強会を受講された薬剤師はいるか

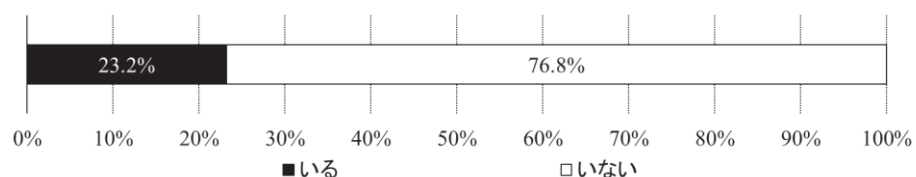


図 28. 薬剤部（科）内で 2 年以内に血友病・von Willebrand 病の講習会、勉強会を受講された薬剤師はいるか

(n=290)

過去 2 年以内に薬剤部（科）内で 2 年以内に血友病・von Willebrand 病に関する講習会、勉強会を受講された薬剤師は、23.2%の施設で「いる」、76.8%の施設は「いない」であった。

5-3. 講習会への参加希望

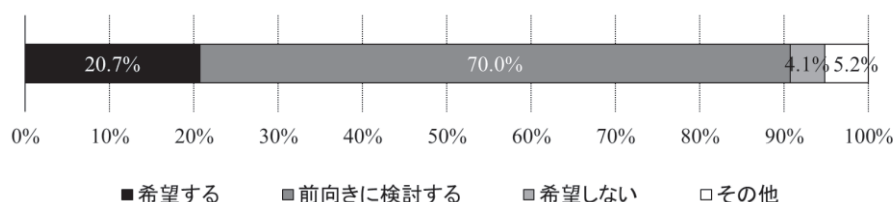


図 29. 講習会への参加希望

(n=290)

条件が合えば、血友病・von Willebrand 病に関する講習会に参加を希望するか、については、20.7%の施設が「希望する」、70.0%の施設が「前向きに検討する」であった。

6. 輸血製剤の取り扱いの有無

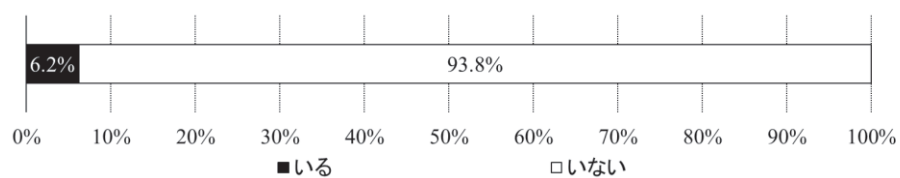


図 30. 輸血製剤を取り扱っているか
(n=290)

薬剤部で輸血製剤を扱っている施設は 6.2%であった。

考察

本研究班では、2022 年に全国の救急施設の救急担当医および血友病拠点病院の血友病診療医に対して、それぞれ別々にアンケート調査を実施したが、血友病拠点病院の多くが救急施設と重複しており、非血友病拠点病院の救急施設における状況が不明であった。

そこで、今回は救急施設および血友病拠点病院の薬剤部宛にアンケート調査を実施し、血友病拠点病院と非血友病拠点病院における状況の違いを把握するとともに、より正確な薬剤の採用・在庫状況を調査することとした。また、血友病や von Willebrand 病の治療に用いる凝固因子製剤の採用、在庫、緊急時の入手、流通に関してもアンケート調査を実施した。

後天性凝固因子欠乏に用いる凝固因子製剤は比較的在庫が多く、血友病拠点病院、非血友病拠点病院に関わらず、半数以上在庫があり、一部は FFP やビタミン K などでも代用可能である。しかしながら、血友病、VWD 治療薬は特に非血友病拠点病院では在庫が少なく、最も多い FVIII 製剤でも 37.6%の施設にしか在庫がない。さらに FIX 製剤、Bypass 製剤、VWF 製剤は 20%前後あるいはそれ以下の施設にしか在庫がない。現状では、凝固因子製剤による治療が必要な止血機能異常症の患者が、心疾患、脳血管疾患、外傷といった合併症により非血友病拠点病院に搬送された場合、凝固因子製剤がすぐには使用できず、止血治療、あるいは手術治療が適切に実施できない可能性がかなり高いと考えられる。今回の調査からも、2022 年度の調査結果と同様、血友病、VWD の患者は緊急時に、血友病拠点病院でスムーズに対応してもらえるよう、平時に一度は血友病拠点病院を受診しておくことの重要性が、改めて確認された。

凝固因子製剤は高額である上、保存条件が厳しく（病院においては通常冷所保存）、当面使用する予定のない（使用頻度が極めて少ない）製剤を院内に在庫しておくことは極めて困難である。さらに、凝固因子製剤には多数の種類・規格があるため、卸であっても複数、多規格の製剤を在庫しておくことは困難である。卸に在庫のないものはメーカーからの取り寄せになるが、通常は週に一度程度しか配送がないため、緊急発注しても病院への入荷は非常に遅くなる場合がある。搬送先の施設に製剤の在庫がない場合の現実的な対応策としては、（在宅自己注射を実施中の患者に限り、）自宅に保存されている凝固因子製剤を搬送先の病院に持ち込んで使用するのが、最も迅速に止血治療を開始できる方法であると考えられ、まずはこれを周知、啓発していく必要があると考えられる。

非血友病拠点病院におけるこれらの状況を改善するためには、各製剤 1 種類、1 規格で良いから院内の手続きを行い、マスタ登録しておく、（卸に在庫があれば）より早く薬剤が入手できるようになると考えられる。これによって病院薬剤師に対して緊急時の代替薬剤の周知もしやすくなる。この場合、その地域の病院がそれぞれバラバラにマスタ登録をする薬剤を決定してしまうと、卸の在庫リスクが上がるため、緊急時用に使用する製剤は、ある程度（例えば FVIII、FIX、VWF 製剤については国産製剤を 1 種類、規格は 1000 単位のみ、Bypass 製剤は併用薬剤の関係で遺伝子組換え活性化第 VII 因子製剤、規格は

5mg に) 統一しておく方が、流通が良くなると考えられる。

一方、血友病拠点病院では、非血友病拠点病院よりは遙かに在庫頻度が高く、治療経験のある医師がいる可能性も高くなると推測されることから、血友病、VWD の患者は血友病拠点病院に搬送するシステムを構築する方が、適切な治療が実施できる可能性は高いと考えられる。ただし、FVIII 製剤は 92.2%の施設に在庫があるものの、FIX 製剤、Bypass 製剤、VWF 製剤は 60%前後あるいはそれ以下しか在庫がないため、これについても何らかの対策が必要と考えられる。これについてはメーカーに直接発注できるシステム、卸業者間で薬剤を融通し、納品するシステムの周知や、小型の低温搬送装置を病院や薬局に配置し、新しいロットの製剤を常に配備してもらえるシステムの導入を検討いただくことで、迅速な製剤使用が可能となると考えられる。

また、止血治療は普段患者が使っている製剤の同種、同効薬剤でも十分可能であるが、多く病院の薬剤師や卸の職員は、凝固因子製剤を扱う頻度が少なく、同種、同効薬剤には何があるのかを把握することも難しい。このため、特定の製剤の在庫を尋ねられた際、その製剤の(その規格の)在庫は確認できても、同じ因子を含む他の製剤の在庫があるかどうか、即答できないことが多い。依頼する医師、および依頼を受ける薬剤師、卸の職員に対して、代替の治療薬の在庫が簡単に調べることができる工夫があれば、より早く止血治療を開始できる症例もあると考えられる。

将来的には、室温保存の可能な製剤が開発されれば、在庫管理が大幅に改善されることが考えられる。既に在宅自己注射の適応のある凝固因子製剤の多くは、家庭での室温保存が一定期間可能となっており、長期間の室温保存が可能な薬剤が、院内でも室温保存可能となれば在庫のハードルは下がると考えられる。

最後に、薬剤部(科)内で2年以内に血友病・von Willebrand 病の講習会、勉強会を受講された薬剤師は一部に限られるが、血友病・von Willebrand 病に関する講習会などがあれば、条件さえ合えば、多くの施設が参加を「希望する」または「前向きに検討する」と回答している。これらの疾患と治療製剤について、救急医療体制の問題点、院内に在庫がないときの対処方法、代替薬剤、院内配置に関する工夫などについて、薬剤師向けに講習会を開催することにより、緊急時の製剤供給が少しは改善するかもしれない。

希少疾患の救急医療は、その疾患に詳しい医療スタッフも少なく、治療薬剤を在庫している施設も少ない。全ての施設において、全ての希少疾患に十分対応できる体制を構築しようとするのは現実的ではないため、血友病拠点病院、非血友病拠点病院それぞれに効率的な対策を実施し、患者の搬送体制も工夫することで、より多くの患者に適切な治療ができるように改善していく必要があると考えられる。

別添. アンケート調査票

調査実施主体
厚生労働省 エイズ対策政策研究事業
HIV 感染血友病患者の救急対応の課題解決のための研究班
研究代表者 日笠 聡
兵庫医科大学 血液内科
調査実施機関
株式会社社会情報サービス

厚生労働行政推進調査事業費補助金

「HIV 感染血友病患者の救急対応の課題解決のための研究」班

止血機能異常症患者の救急対応時の薬剤供給と薬剤師の関わりに関するアンケート調査

1. 止血機能異常症の止血治療に用いる製剤についてお伺いします。

1-1. 下表に示す止血機能異常症の止血治療に用いる製剤(血友病・von Willebrand 病関連の有無別)の採用の有無およびその分類と採用規格、常時在庫がある場合は数についてご記載ください。

1-1-1. 止血機能異常症の止血治療に用いる製剤 (血友病・von Willebrand 病以外)

採用 ; 1.有り 2.無し

「1.有り」と回答された場合にお答えください

採用されている製剤がありましたら、下記の採用区分のいずれかに○をつけ、常時在庫量をご記載下さい。

製 剤 名	規 格	採 用 区 分	在 庫 量
ケイセントラ静注用	500	採用・患者限定・未採用	V
	1000	採用・患者限定・未採用	V
ノボサートーン静注用		採用・患者限定・未採用	V
フィブリノゲン HT 静注用		採用・患者限定・未採用	V
フィブログミン P 静注用		採用・患者限定・未採用	V

1-1-2. 止血機能異常症の止血治療に用いる製剤（血友病・von Willebrand 病治療製剤）

採用； 1.有り 2.無し.

「1.有り」と回答された場合にお答えください

採用されている製剤がありましたら、下記の採用区分のいずれかに○をつけ、常時在庫量をご記載下さい。

製 剤 名	規 格	採 用 区 分	在 庫 量
アドベイト静注用キット	250	採用・患者限定・未採用	V
	500	採用・患者限定・未採用	V
	1000	採用・患者限定・未採用	V
	1500	採用・患者限定・未採用	V
	2000	採用・患者限定・未採用	V
	3000	採用・患者限定・未採用	V
アディノベイト静注用キット	250	採用・患者限定・未採用	V
	500	採用・患者限定・未採用	V
	1000	採用・患者限定・未採用	V
	1500	採用・患者限定・未採用	V
	2000	採用・患者限定・未採用	V
	3000	採用・患者限定・未採用	V
イスパロクト静注用	500	採用・患者限定・未採用	V
	1000	採用・患者限定・未採用	V
	1500	採用・患者限定・未採用	V
	2000	採用・患者限定・未採用	V
	3000	採用・患者限定・未採用	V
イデルビオン静注用	250	採用・患者限定・未採用	V
	500	採用・患者限定・未採用	V
	1000	採用・患者限定・未採用	V
	2000	採用・患者限定・未採用	V
	3500	採用・患者限定・未採用	V
イロクテイト静注用	250	採用・患者限定・未採用	V
	500	採用・患者限定・未採用	V
	750	採用・患者限定・未採用	V
	1000	採用・患者限定・未採用	V
	1500	採用・患者限定・未採用	V
	2000	採用・患者限定・未採用	V
	3000	採用・患者限定・未採用	V
	4000	採用・患者限定・未採用	V

製 剤 名	規 格	採 用 区 分	在 庫 量
エイフスチラ静注用	250	採用・患者限定・未採用	V
	500	採用・患者限定・未採用	V
	1000	採用・患者限定・未採用	V
	1500	採用・患者限定・未採用	V
	2000	採用・患者限定・未採用	V
	2500	採用・患者限定・未採用	V
	3000	採用・患者限定・未採用	V
オルプロリクス静注用	250	採用・患者限定・未採用	V
	500	採用・患者限定・未採用	V
	1000	採用・患者限定・未採用	V
	2000	採用・患者限定・未採用	V
	3000	採用・患者限定・未採用	V
	4000	採用・患者限定・未採用	V
クリスマシンM静注用	400 単位	採用・患者限定・未採用	V
	1000 単位	採用・患者限定・未採用	V
クロスエイト MC 静注用	250 単位	採用・患者限定・未採用	V
	500 単位	採用・患者限定・未採用	V
	1000 単位	採用・患者限定・未採用	V
	2000 単位	採用・患者限定・未採用	V
	3000 単位	採用・患者限定・未採用	V
コンコエイト-HT		採用・患者限定・未採用	V
コバールトリイ静注用	250	採用・患者限定・未採用	V
	500	採用・患者限定・未採用	V
	1000	採用・患者限定・未採用	V
	2000	採用・患者限定・未採用	V
	3000	採用・患者限定・未採用	V
コンファクト F 静注用	250 単位	採用・患者限定・未採用	V
	500 単位	採用・患者限定・未採用	V
	1000 単位	採用・患者限定・未採用	V
ジビィ 静注用	500	採用・患者限定・未採用	V
	1000	採用・患者限定・未採用	V
	2000	採用・患者限定・未採用	V
	3000	採用・患者限定・未採用	V

製 剤 名	規 格	採 用 区 分	在 庫 量
ヌーイック 静注用	250	採用・患者限定・未採用	V
	500	採用・患者限定・未採用	V
	1000	採用・患者限定・未採用	V
	2000	採用・患者限定・未採用	V
	2500	採用・患者限定・未採用	V
	3000	採用・患者限定・未採用	V
	4000	採用・患者限定・未採用	V
ノボエイト 静注用	250	採用・患者限定・未採用	V
	500	採用・患者限定・未採用	V
	1000	採用・患者限定・未採用	V
	1500	採用・患者限定・未採用	V
	2000	採用・患者限定・未採用	V
	3000	採用・患者限定・未採用	V
ノボセブン 静注用	1mg シリンジ	採用・患者限定・未採用	V
	2mg シリンジ	採用・患者限定・未採用	V
	5mg シリンジ	採用・患者限定・未採用	V
ノバクト M 静注用	500 単位	採用・患者限定・未採用	V
	1000 単位	採用・患者限定・未採用	V
	2000 単位	採用・患者限定・未採用	V
バイクロット配合静注用		採用・患者限定・未採用	V
PPSB-HT	200	採用・患者限定・未採用	V
	500	採用・患者限定・未採用	V
ファイバ 静注用	1000	採用・患者限定・未採用	V
ベネフィクス 静注用	500	採用・患者限定・未採用	V
	1000	採用・患者限定・未採用	V
	2000	採用・患者限定・未採用	V
	3000	採用・患者限定・未採用	V
ヘムライブラ皮下注	30mg	採用・患者限定・未採用	V
	60mg	採用・患者限定・未採用	V
	90mg	採用・患者限定・未採用	V
	105mg	採用・患者限定・未採用	V
	150mg	採用・患者限定・未採用	V
ボンベンディ 静注用	1300	採用・患者限定・未採用	V
レフィキシア 静注用	500	採用・患者限定・未採用	V
	1000	採用・患者限定・未採用	V
	2000	採用・患者限定・未採用	V

1-2-1. 血友病・von Willebrand 病治療製剤の在庫がない理由について該当するものにチェックを入れてください（複数回答可）。
複数ある場合は理由の順位を数字でご記入ください。

	在庫がない理由	順位
購入経験（薬品マスタ）がない。	☐	() 位
定期的に処方される患者がいらない。	☐	() 位
高薬価であるため、在庫リスクが高い。	☐	() 位
返品できない、もしくは返品できないかもしれない。	☐	() 位
医師から在庫して欲しいとの依頼がない。	☐	() 位
その他 ()	☐	() 位

医師から緊急対応用の血友病・von Willebrand 病治療製剤について在庫の配置依頼があった場合、

1. 配置は可能である。
2. 配置の可否について検討する必要がある。
3. 在庫を置くことは難しいが、緊急時に購入できるように口座、薬品マスタを作成することは可能。
4. 配置は不可能である。
5. その他（ ）

緊急対応用の在庫の配置について、その可否の決定に関わるのは誰ですか？（複数回答可）

1. 薬剤部
2. 各科の診療部長
3. 病院長
4. 医事課など病院事務部門
5. その他（ ）

1-5-1. 理由について該当するものにチェックを入れてください。(複数回答可)。
複数ある場合は理由の順位を数字でご記入ください。

	理由	順位
定期的に処方がでない。	☐	() 位
高薬価であるため、在庫リスクが高い。	☐	() 位
返品できない、もしくは返品できないかもしれない。	☐	() 位
その他 ()	☐	() 位

未採用の血友病・von Willebrand 病治療薬の緊急購入についてお伺いします。

2-1. 未採用の血友病・von Willebrand 病治療薬が緊急で必要となった場合、卸業者へ発注可能となるまでに必要なおおよその時間を日勤帯、それ以外（夜勤帯）別にそれぞれ一つずつ選択下さい。

1. すぐにでも可能。
2. おおむね 24 時間以内に卸業者へ発注可能。
3. 2 日以内に卸業者へ発注可能。
4. 3 日以上かかる。（おおよその日数 ） 日
5. その（ ）

日勤帯 () 夜勤帯 ()

2-2. 2-1.で日勤帯、夜勤帯のいずれかで「1.すぐにでも可能」以外のご回答頂きました御施設にお伺いします。

卸業者へ発注可能となるまでに時間を要する理由にチェックを入れてください。(複数回答可)。

複数ある場合は時間を要する順位を数字でご記入ください。

	時間を要する理由	順位
処方希望する医師からの必要書類の提出	☐	() 位
部署や施設責任者などの決済	☐	() 位
卸業者の選定 (複数卸からの見積もりが必要等)	☐	() 位
卸業者から納品までの配送時間 (メーカーから卸への配送時間含む)	☐	() 位
院内事務担当の手続き	☐	() 位
電子カルテ (オーダーリングシステム) へのマスタ登録	☐	() 位
その他 ① ()	☐	() 位
その他 ② ()	☐	() 位

2-3. (全員お答えください)

普段から薬剤を納品している卸業者の支店に薬剤の在庫がある場合、急配の発注をしてからどのくらいで納品されますか？日勤帯、それ以外(夜勤帯)別にそれぞれ一つずつ選択下さい。

1. 1 時間以内
 2. 3 時間以内
 3. 6 時間以内
 4. 12 時間以内
 5. その他 ()
- 日勤帯 () 夜勤帯 ()

血友病・von Willebrand 病治療薬の流通についてお伺いします。

3-1. (全員お答えください。いずれか一つを選択)

一部の製薬会社の薬剤で緊急性を要する場合、休日や夜間等の業務時間外でも医療機関から直接薬剤の注文を受け付け、卸から納品するシステムがあります。(別添資料参照)
このようなシステムがあるのを

1. 知っている
2. 知らない

3-2. (全員お答えください。いずれか一つを選択。どちらともいえない場合は必ず理由をご記入ください。)

3-1.のシステムを用いて、発注することは、

1. 可能である
2. 不可能である
3. どちらとも言えない (理由)

3-3. 3-2.で「1.可能である」とご回答頂きました御施設にお伺いします。

3-1. のシステムを用いた場合、未採用の血友病・von Willebrand病治療薬が卸業者へ発注可能となるまでに必要な時間は短縮されると思われますか。(いずれか一つを選択。思わない場合は必ず理由をご記入ください。)

1. そう思う
2. 思わない (理由)

3-4. (全員お答えください。いずれか一つを選択)

一部の薬剤で緊急性を要する場合、卸業者間で薬剤を融通し、納品するシステム(薬剤の在庫拠点を特定の卸業者に委託し、他の卸業者から依頼があった場合は、そこから製剤を提供するシステム等)があります。このようなシステムがあるのを

1. 知っている
2. 知らない

3-5. (全員お答えください。いずれか一つを選択。どちらともいえない場合は必ず理由をご記入ください。)

3-4.のシステムを用いて、発注することは、

1. 可能である
2. 不可能である
3. どちらとも言えない (理由)

3-6. 3-5.で「1.可能である」とご回答頂きました御施設にお伺いします。

3-4.のシステムを用いた場合、未採用の血友病・von Willebrand病治療薬が卸業者へ発注可能となるまでに必要な時間は短縮されると思われますか。(いずれか一つを選択。思わない場合は必ず理由をご記入ください。)

1. そう思う
2. 思わない (理由)

3-7. (全員お答えください。いずれか一つを選択)

一部の血友病治療薬については、メーカーが小型の低温搬送装置を病院や薬局に配置し、新しいロットの製剤を常に配備してもらえるシステムがあります。これを導入すると使用期限が近づいた製剤を定期的に入れ替えて もらえるため、使用しなかった薬剤の廃棄はなくなります。このようなシステムがあるのを

1. 既に導入している
2. 知っている
3. 知らない

3-8. (全員お答えください。いずれか一つを選択。どちらともいえない場合は必ず理由をご記入ください。)

3-7.のシステムを導入して、常に血友病治療薬を院内に配備することは

1. 可能である
2. 不可能である
3. どちらとも言えない (理由)

3-9. 3-8.で「1.可能である」とご回答頂きました御施設にお伺いします。

3-7.のシステムの導入を検討しようと思われませんか。(いずれか一つを選択。思わない場合は必ず理由をご記入ください。)

1. そう思う
2. 思わない(理由)

2. 医薬品卸業者についてお伺いします。

4-1.(全員お答えください。いずれか一つを選択)

貴施設で購入契約を行っている医薬品卸業者は何社ですか。

1. 1社のみ
2. 2社
3. 3社以上

4-2.(全員お答えください。いずれか一つを選択。その他の場合は内容を必ずご記入ください。)

緊急購入が必要な薬剤が、購入契約を行っていない医薬品卸業者の取り扱いの場合の対応についてお答え下さい。

1. 急遽、新たに当該卸から購入可能となるよう手配する。
2. 現在、契約している卸に相談する。
3. 購入は不可能
4. その他()

3. 貴施設での救急担当薬剤師、血友病・von Willebrand 病関連の研修会等の受講状況について伺いします。

5-1.(全員お答えください。いずれか一つを選択)

救急担当の薬剤師は、

1. いる
2. いない

5-2. (全員お答えください。いずれか一つを選択)

貴施設の薬剤部（科）内で2年以内に血友病・von Willebrand 病の講習会、勉強会を受講された方はいますか。

1. いる
2. いない

5-3. (全員お答えください。いずれか一つを選択。希望しない場合は理由、その他の場合は内容を必ずご記入ください。)

(救急もしくは血友病・von Willebrand 病ご担当、いずれもいらっしゃらない場合は責任者の方にお伺いします。) 講習会の案内、上司からの参加提案、開催場所が近い (Web 開催含む) 等、条件が合えば参加を希望しますか。「3.希望しない」とご回答いただいた場合はその理由をお聞かせください。

1. 希望する
2. 前向きに検討する
3. 希望しない(理由 ;)
4. その他 ()

6. (全員お答えください。いずれか一つを選択)

貴施設の薬剤部（科）では、輸血製剤も扱っていますか。

1. いる
2. いない

アンケートは以上になります。お忙しい中、ご協力賜りありがとうございました。

発行

厚生労働省 エイズ対策政策研究事業

HIV 感染血友病患者の救急対応の課題解決のための研究班

研究代表者

兵庫医科大学 呼吸器・血液内科 日笠 聡

研究分担者

北九州安部山公園病院 診療部 酒井 道生

東京医科大学 臨床検査医学分野 天野 景裕

三重大学医学部附属病院 輸血・細胞治療部 松本 剛史

三重大学医学部附属病院 感染症内科・救命救急・総合集中治療センター 鈴木 圭

独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター 臨床研究センター・薬剤部 矢倉 裕輝

研究協力者

兵庫医科大学病院 薬剤部 日笠 真一

2024 年 3 月

