



## 2. 血友病の診断

### 1) 出血症状

血友病の臨床的重症度は FVIII (IX): C と良く相関し, < 1%は重症, 1~5%は中等症, > 5~< 40%は軽症に分類される. 重症型では乳児期後半頃から四肢や臀部を中心に血腫を伴った皮下出血が反復して出現するが, 幼児期以降は関節や筋肉内などの深部出血が多くみられるようになる. 他にも口腔内出血や鼻出血, 肉眼的血尿, 消化管出血もみられ, 頭蓋内や腹腔内出血などの重篤な出血もおこりうる. 一方, 軽症例では出血症状はほとんどみられず, 抜歯や外傷後の止血困難か, スクリーニング検査で偶然診断されることが多い<sup>1)2)</sup>.

### 2) 家族歴

X連鎖劣性遺伝形式をとるため, 血友病患者は通常, 男性であり, 女性血友病はきわめてまれである. また, 家系内に血友病患者がいない, いわゆる孤発例も約半数にみられる.

### 3) 検査所見

プロトロンビン時間 (PT) は正常で, 活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) は延長する. 確定診断は 血友病 A では FVIII:C が単独で 40%未満に低下し, かつ von Willebrand 因子 (von Willebrand factor ; VWF) のリストセチンコファクター活性 (VWF : RCo) および抗原量 (VWF : Ag) が正常であること でなされる. 一方, 血友病 B では FIX : C が単独で 40%未満に低下していること で診断される.

### 4) 鑑別診断

#### (1) von Willebrand 病 (von Willebrand disease ; VWD)

血友病 A では第 VIII 因子活性の低下する VWD が鑑別診断上重要である. 最も多い VWD タイプ 1 では紫斑や鼻出血, 歯肉出血, 過多月経などの皮膚・粘膜出血が主症状であり, 止血検査では出血時間が延長し, VWF : RCo や VWF : Ag が低下する.

#### (2) ビタミン K 欠乏性出血症

血友病 B では新生児一次性出血症や乳児特発性ビタミン K 欠乏症などのビタミン K 欠乏性出血症との鑑別が必要になる. これらは第 IX 因子以外に第 II, VII, X 因子活性の低下を伴う.

#### (3) 後天性血友病

後天性血友病は自己免疫疾患や悪性腫瘍, 妊娠, 老齢などを背景に第 VIII 因子に対する自己抗体が出現し, FVIII : C が低下する. 過去に出血歴がないことおよび抗第 VIII 因子抗体が陽性であることなどから鑑別可能である.

## 3. 血友病の治療

### 1) 第 VIII (IX) 因子製剤による補充療法<sup>1) 2)</sup>

血友病の治療は第 VIII (IX) 因子製剤による補充療法が基本である. 現在, わが国で使用可能な第 VIII 因子製剤は献血血漿由来のクロスエイト M<sup>®</sup> (日本赤十字社), 遺伝子組換え製剤であるコージネイト<sup>®</sup> FS バイオセット (バイエル薬品) とアドベイト<sup>®</sup> (パクスター), そして献血血漿由来の第 VIII 因子/VWF 複合体製剤であるコンファクト<sup>®</sup> F (化血研/アステラス) がある. 一方, 第 IX 因子製剤は献血血漿由来のノバクト<sup>®</sup> M (化血研/アステラス) とクリスマシン<sup>®</sup> M (ベネシス/田辺三菱) の他に, 第 II, VII, X 因子も含有する PPSB<sup>®</sup>-HT 「ニチャク」 (日本製薬) がある. 製剤 1 単位/kg の投与で FVIII : C は約 2%, FIX : C は約 1%上昇することを目安に出血の部位や程度に応じて目標とする FVIII (IX) : C レベルを設定する. また, 止血レベルを維持する必要のある場合は, FVIII (IX) : C の血中半減期が約 8~12 (約 12~24) 時間であることを参考にして投与間隔や投与期間を決める. 重篤な出血や手術など活性レベルを一定以上に維持することが必要な場合は第 VIII (IX) 因子製剤の持続輸注療法も考慮される. また, 血友病では家庭治療が早くから導入されており, 患者本人もしく

表1 血友病患者に対する治療例

1. 血友病 A 患者の関節内出血 / 筋肉内出血
  - (1) 第 VIII 因子製剤 10~20 単位 /kg 1 日 1 回静注 1~3 日間
    - ・重症出血の場合は 20~40 単位 /kg, 1 日 1~2 回静注 3~5 日間
  - (2) デスマプレシン注 0.2~0.4  $\mu$ g/kg 1 日 1 回静注 1~3 日間
    - ・軽症もしくは中等症血友病 A 患者に限る.
2. 血友病 B 患者の鼻出血 / 歯肉出血
  - (1) 第 IX 因子製剤 20~40 単位 /kg 1 日 1 回静注 1~2 日間
  - (2) トランサミン 30~50 mg/kg/日 分3 内服 1~3 日間を併用
3. 血友病 A 患者の抜歯
  - (1) 第 VIII 因子製剤 10~40 単位 /kg 抜歯前に静注 以後 1 日 1~2 回静注 1~3 日間
    - ・1 週間後に保護床を除去する際に同量を 1 回追加する.
  - (2) トランサミン 30~50 mg/kg/日 分3 内服 7~10 日間を併用
4. 血友病 A 患者の頭蓋内出血 / 腹腔内出血
  - (1) 第 VIII 因子製剤 50 単位/kg 1 回静注後, 20~30 単位/kg を 1 日 2 回静注 5~7 日間, 以後漸減
  - (2) 第 VIII 因子製剤 50 単位/kg 1 回静注後, 3~4 単位/kg/ 時間で 5~7 日間持続輸注し, 以後漸減
5. 血友病 A インヒビター患者の関節内出血・筋肉内出血
  - (1) rFVIIa 製剤 90~120  $\mu$ g/kg 2~3 時間毎 1~3 回静注 1~3 日間
    - ・トランサミン (30~50 mg/kg/日) 併用も可.
  - (2) aPCC 50~100 単位/kg 1 日 1~2 回 (1 日 200 単位/kg まで) 静注 1~3 日間
    - ・ハイレスポンダー\* ではインヒビターが上昇することがある.
  - (3) 第 VIII 因子製剤 中和量 (体重 (kg)  $\times$  インヒビター値 (BU/ml)  $\times$  20) + 10~20 単位 /kg を 1 日 1 回静注 1~3 日間
    - ・原則としてインヒビター力価が 5BU/ml 未満のローレスポンダー\* の場合に行われる.

\* 第 VIII (IX) 因子製剤を反復投与してもインヒビターが 5 Bethesda Units (BU)/ml 以上に上昇しないものをローレスポンダー, 一度でも 5BU/ml を超えたものをハイレスポンダーという.

は家人による自己注射が行われている. これにより, 出血早期の補充療法が可能であり, 出血予防を目的とした定期補充療法も行われる.

### 2) デスマプレシン静注療法<sup>1)</sup>

軽症もしくは中等症血友病 A 患者にデスマプレシン注<sup>®</sup> (フェリング AB/ 協和発酵) を静脈内投与すると内因性の第 VIII 因子が血中に放出されて 30 分~1 時間後には FVIII:C が 1.5~6 倍上昇する.

### 3) インヒビター保有患者に対する治療法<sup>3)</sup>

血友病患者に対して反復する補充療法を行った結果, 第 VIII (IX) 因子に対する同種抗体 (インヒビター) が発生することがある. その止血療法として, バイパス止血療法または中和療法が行われるが, インヒビター消失を目的とした免疫寛容導入療法も試みられる.

#### (1) バイパス止血療法

インヒビターにより失活を受ける第 VIII (IX) 因子を経由せず, 凝固過程を迂回することに

よって止血をはかる方法である. バイパス止血製剤として活性型プロトロンビン複合体製剤 (activated prothrombin complex concentrates ; aPCC) であるファイバ<sup>®</sup> (バクスター) もしくは遺伝子組換え活性型第 VII 因子 (recombinant activated factor VII ; rFVIIa) 製剤であるノボセブ<sup>®</sup> (ノボノルディスクファーマ) を使用する.

#### (2) インヒビター中和療法

血中に存在するインヒビターを中和し, さらに止血レベルに達する大量の第 VIII (IX) 因子製剤を投与する方法である. 理論的には中和量はインヒビター力価 (BU/ml)  $\times$  体重 (Kg)  $\times$  20 で算出される.

#### (3) 免疫寛容導入 (Immune Tolerance Induction ; ITI) 療法

インヒビター保有患者に第 VIII (IX) 因子製剤を繰り返し投与することで免疫寛容状態に導入し, インヒビター力価を低下もしくは消失さ

せる方法である。国内外ではすでにいくつかの  
プロトコールが試みられ, 60~90%の成功率で  
ある。

## 文 献

- 1) 田中一郎, 嶋 緑倫: 血友病 A. 血栓止血誌 **11**: 397-405, 2000.
- 2) 中 宏之, 嶋 緑倫: 血友病 B. 血栓止血誌 **11**: 406-410, 2000.
- 3) 田中一郎, 中 宏之, 嶋 緑倫: 血友病インヒター. 血栓止血誌 **11**: 559-571, 2000.