

表1 わが国における血友病類縁疾患の患者数

(血液凝固異常症全国調査平成21年度報告書より引用)

疾患名	男性	女性	合計
先天性フィブリノゲン欠乏・低下／異常症	24	34	58
先天性プロトロンビン欠乏・低下／異常症	3	3	6
先天性第V因子欠乏・低下／異常症	10	13	23
先天性第VII因子欠乏・低下／異常症	31	22	53
先天性第X因子欠乏・低下／異常症	9	6	15
先天性第XI因子欠乏・低下／異常症	17	9	26
先天性第XII因子欠乏・低下／異常症	16	7	23
先天性第XIII因子欠乏・低下／異常症	30	27	57
先天性第V因子・第VIII因子欠乏症	3	3	6

や家族歴を詳細に聴取し、出血症状や部位を正確に把握し、凝固スクリーニング検査のPTやAPTTなどの検査結果をもとに、各種凝固因子を測定し、必要に応じて遺伝子変異を検査する。凝固因子異常症の診断には、活性と抗原量の両者を測定する必要がある。先天性第XIII因子欠乏症患者ではPT、APTTは正常であり、診断には血中第XIII因子活性や抗原量の測定が必要である。後天性の凝固因子欠乏症が否定できない場合には後天性凝固因子インヒビターや抗リン脂質抗体症候群を鑑別するために、正常血漿とのミキシング試験を行う。まれに、VII因子とX因子、VII因子とIX因子、あるいはすべてのビタミンK依存性凝固因子の遺伝性欠損症がある。また、第V因子と第VIII因子は類似した蛋白構造を有するため、細胞内輸送に必要な蛋白が欠乏することによって両者の欠乏症が発症することがある。

4. 臨床症状

凝固因子欠乏症では関節内や筋肉内といった

深部出血が特徴といわれるが、鼻出血や皮膚の出血斑も多い。血友病類縁疾患の臨床症状は欠乏する凝固因子によっても様々である。新生児の遷延する臍出血はフィブリノゲン欠乏症や先天性第XIII因子欠乏症に特徴的である。またフィブリノゲン欠乏症や先天性第XIII因子欠乏症は自然流産の原因になる。フィブリノゲン欠乏症の女性では排卵に伴う卵巣出血により腹腔内出血を生じることもある²⁾。フィブリノゲン異常症では出血症状だけでなく血栓傾向を認める患者が約15%存在し、一部の患者では出血傾向と血栓傾向の両者を認める。自然流産の原因ともなり、分娩後に過多出血や血栓塞栓症の出現することもある。第XIII因子欠乏症で観察される出血症状はフィブリン塊の不安定化により二次的に発症するため、典型的には、外傷後翌日になってから皮下出血や血腫が出現するなど、軽度の外傷後に一度は止血されても再出血して遷延するなどの特徴がある。

5. 治療

血友病類縁疾患の患者の出血時や手術などの観血的処置を行う際には、不足した凝固因子活性を補正するため血液凝固因子製剤や新鮮凍結血漿(FFP)による補充療法が行われる。血友病類縁疾患の補充療法を表3に示す。FFPにはあらゆる凝固因子が含まれているが、個々の因子はそれほど多量に含まれてはいないため必要な凝固因子を必要量補充しようとする、volume負荷になってしまう危険性がある。他国に比しわが国ではFFPの過剰使用の背景があり、血液製剤の使用指針³⁾では、FFPの使用は凝固因子の補充による治療的投与を主目的とし、他に安全で効果的な血漿分画製剤あるいはリコンビナント製剤などの代替医薬品がない場合にのみ適応となること、血液凝固因子欠乏症にはそれぞれの濃縮製剤を用いることが原則であると規定している。FFPが適応となるのは凝固第V、第XI因子欠乏症、またはこれらを含む複数の凝固因子欠乏症のみである。投与量や投与間隔は患者の重症度と出血の程度、それぞれの凝固因子の必要な止血レベル、生体内半減期や回収率を考慮して治療計画をたてる必要がある。十分な凝固因子製剤の補充療法が行

表2 血友病類縁疾患の特徴

	遺伝形式	発症頻度	出血症状	検査所見	原因遺伝子	備考
フィブリノゲン欠乏症	常劣	100万人に1人	臍出血, 頭血腫, 消化管・頭蓋内・関節内出血, 自然流産(習慣性流産), 創傷治癒の遅延	PT延長 APTT延長 出血時間延長 血小板凝集能低下	第4番染色体q31.3に位置, 全長約50kb. AαをコードするFGAの変異が半数以上. 主にフレームシフト, ナンセンス変異, スプライス.	・フィブリノゲンは血小板の凝集, 炎症反応の防御や組織修復に関与し, 妊娠の成立, 維持の必須因子でもある.
フィブリノゲン異常症	常優	不明	無症候～出血, 血栓と多様. 自然流産. 出血症状は軽度. 一部に出血傾向と血栓傾向の両者を認める.	PT延長 APTT延長 出血時間延長 血小板凝集能低下, 一部の症例は亢進	第4番染色体q31.3に位置, 全長約50kb. 大多数がFGAの変異. 構造と機能に影響を及ぼすミスセンス変異が関与.	・フィブリノペプチド放出障害, フィブリン多量体形成障害など ・約50%が無症候, 約25%が異常出血, 15%の患者が血栓傾向を認める. 血栓塞栓症には抗凝固療法の標準的治療を行う.
プロトロンビン欠乏症	常劣	200万人に1人	皮下・鼻・歯肉出血, 関節内・筋肉内血腫	PT延長 APTT延長	第11染色体q11-q12に位置, 全長20.3kb	・異常症は無症候か比較的軽症
第V因子欠乏症	常劣	100万人に1人	皮下・鼻・歯肉出血, 月経過多, 筋肉内血腫	PT延長 APTT延長時に出血時間も延長	第1染色体q23-24に位置, 全長約80kb	・パラ血友病 ・重症例もあるが, 血友病に比較して臨床症状は比較的穏やかで無症候例もある.
第VII因子欠乏症	常劣	50万人に1人	皮下・鼻・歯肉・抜歯後・外傷後出血, 月経過多. 頭蓋内出血や胸腔内出血もある.	PT延長 APTT正常	13q34染色体に位置, 全長12.8kb	・因子活性と出血症状の相関性は乏しい. ・血友病と比較すると軽微であるが, 因子レベルが1%以下の患者では, 重症血友病に類似した重症出血を生じることがある.
第X因子欠乏症	常劣	100万人に1人	皮下・鼻・歯肉出血, 外傷後過剰出血, 月経過多, 頭蓋内・関節出血	PT延長 APTT延長	13q34染色体に位置, 全長26.7kb	・出血の程度は第X因子活性と相関. ・因子レベルが1%以下の患者では, 関節内, 軟部組織, 粘膜からの重症出血を生じる.
第XI因子欠乏症	常劣	100万人に1人	術後・外傷後出血	PT正常 APTT延長	4q35染色体に位置, 全長23kb	・血友病C. アッシュケナーズ系ユダヤ人の8人に1人がヘテロ接合体 ・無症候も多く出血症状は比較的軽度 ・線溶活性が亢進するため, 線溶活性が高い部位での手術や外傷, 抜歯時には出血傾向が強く現れる. 抗線溶療法が有効.
第XIII因子欠乏症	常劣	100万～500万人に1人	臍出血, 臍帯脱落遅延, 創傷治癒遅延, 皮下出血, 筋肉内・関節内出血, 頭蓋内出血(他の凝固因子欠損症に比較して頻度が高い), 自然流産(習慣性流産)	PT正常 APTT正常	・F13A 遺伝子は第6番染色体q25-26に位置, 全長180kb ・F13B 遺伝子は第1番染色体q31-32.1に位置, 全長28kb	・第XIII因子は, フィブリンの架橋ならびにフィブリン塊の安定化に必須. 欠乏症では, 凝血塊が機械的に不安定となり, 線溶系に対する感受性が高いため出血傾向を生じる. ・一時的に止血して24～36時間後に再び出血する後出血が特徴.

表3 血友病類縁疾患の治療法と欠乏している凝固因子の半減期、止血に必要な凝固因子最小必要量

	治療薬	製品名	会社名	血漿区分	保険 適応	欠乏してい る凝固因子 の半減期	止血に必要な 凝固因子の最 小必要量
フィブリノゲン欠乏症	乾燥人フィブリノ ゲン	フィブリノゲ ンHT-Wf	ベネシス＝ 三菱ウェル ファーマ	血漿由来	あり	4日	60～100mg/dl
プロトロンビン欠乏症	プロトロンビン複 合体製剤	PPSB-HT 「ニチャク」	日本製薬＝ 武田	血漿由来	なし	60時間	10～40%
第V因子欠乏症	FFP					12～15時間	25%
第VII因子欠乏症	・プロトロンビン 複合体製剤 ・遺伝子組換え 活性型血液凝 固第VII因子 製剤	PPSB-HT 「ニチャク」 ノボセブン	日本製薬＝ 武田 ノボルディ スクファーマ	血漿由来	なし	2～4時間	10～25%
第X因子欠乏症	プロトロンビン複 合体製剤	PPSB-HT 「ニチャク」	日本製薬＝ 武田	血漿由来	なし	24～40時間	10～30%
第XI因子欠乏症	FFP					30～74時間	30%
第XII因子欠乏症	必要なし	—	—	—	—	50～70時間	15～30%
第XIII因子欠乏症	ヒト血漿由来乾燥 血液凝固第XIII 因子	フィプロガミ ンP	CSL ベーリ ング	血漿由来	あり	10日	2～3%

われていても、手術時の出血量などにより変動することがあるため、臨床症状と術前・術後の凝固因子活性のモニタリングを行い、適宜投与量、投与間隔を変更しながら止血管理を行うべきである。FFPや血漿由来の凝固因子製剤の使用時には、感染症や同種免疫反応などの危険性を常に念頭におき、輸注の適応を十分に吟味する必要がある。フィブリノゲン欠乏症や先天性第XIII因子欠乏症では、妊娠中に自然流産や未熟児出産を避けるために補充療法が必要である。フィブリノゲン欠乏症、第XIII因子欠乏症では、重篤な出血症状の既往のある患者の場合、出血予防を目的として2～4週間ごとにフィブリノゲン、第XIII因子をそれぞれ補充することが試みられている。

6. 治療上の注意点

フィブリノゲン製剤の投与によって血小板凝集能が亢進し肺塞栓を発症した症例や、プロト

ロンビン複合体製剤の投与によって、欠乏している凝固因子以外の凝固因子活性が上昇して凝固能が亢進し、血栓形成の合併症を生じた報告がある。多くの凝固因子は妊娠中に増加するが、第XIII因子は減少すること、第XIII因子の半減期は妊娠中では1/3に短縮することも考慮する。

Disclosure of Conflict of Interests

The authors indicated no potential conflict of interest.

文 献

- 1) 瀧 正志, 大平勝美, 白幡 聡ほか: 厚生労働省委託事業 血液凝固異常症全国調査 平成21年度報告書. 財団法人エイズ予防財団, 2010,3.
- 2) 瀧 正志, 伊藤浩信, 梶井志保ほか: 重篤な卵巣出血に対してフィブリノゲンの補充療法が奏効した先天性無フィブリノゲン血症. 日小血会誌 6: 144-147, 1992.
- 3) 厚生労働省編: 血液製剤の使用にあたって第3版—輸血療法の実施に関する指針(改定版)・血液製剤の使用指針(改定版). 東京, じほう, 2005.