
Haemophilia and Haemostasis:

A Case-Based Approach to Management

Edited by
Harold Ross Roberts

Associate Editors
Daniel Carrizosa
Alice Ma

日本語訳版監修

藤井輝久 (広島大学病院 輸血部)



Haemophilia and Haemostasis: A Case-Based Approach to Management (日本語訳版) 発行にあたって

血友病などの出血性疾患は臨床でしばしば遭遇しますが、その臨床的データやエビデンスは意外に少ないことが分かります。さらに日本では、血液学それも血栓止血領域を専門とする臨床家・研究者も少ないため、なおさらと言えます。少ない臨床データやエビデンスの疾患に対応するには、その領域の authority となる専門家の意見や助言が有用になってきます。

1996年、出血性疾患の治療に関する実際的なアドバイスの必要性に答える形で、“Haemophilia Forum”というウェブサイトが開設されました。そこでは、世界中から様々な研究者（時には医学部の学生など）が、日頃診療している患者さんの問題点について質問をし、それに対し血友病専門医が有意義な回答を寄せています。このウェブサイトは2003年に“Haemostasis Forum”に名前が変わりましたが、それまでの内容を Dr. Roberts が編集し Blackwell Publishing が本として2008年に発刊しました。

質問に答えている専門家は、血栓止血領域の論文でもお馴染みの著名な方たちです。内容は成書にはほとんど記載されていませんが、遭遇すると“あれ？ どうだっただろう？”と思うものばかりです。2003年以前のもので若干古い記述もありますが、専門家の経験に基づいた回答は現在でも十分通用し診療に役立つものです。

この度 Wiley-Blackwell Publishing より、学術目的との判断より無料で全面翻訳・転載許可を頂きました。私たちは何名かの医師と分担して翻訳を行い、それをリーフレットの形で順次印刷いたしました。この度、それらを合冊して再校正し、1冊の小冊子に致しました。

また内容は、血友病が原疾患となる HIV 薬害被害者の方の診療をされている先生方にとっても有意義なものと考えています。是非ごらん頂ければ幸いです。

2011年2月

広島大学病院 輸血部 藤井輝久

目 次

発行にあたって

第1章 血友病 A と血友病 B

一般概論：

血友病と免疫寛容療法	1
血友病性膝関節症：最新情報	3
血友病性足関節症：最新情報	11

複雑な診断の問題：

血友病 A と B の保因者	19
HIV と C 型肝炎合併血友病患者	21
第Ⅸ因子インヒビター保有血友病 B と軽症フォンヴィレブランド病の合併例	25
血友病 B の未熟新生児	29

血友病の保因者：

血友病の保因者と出産	31
妊娠血友病者の治療	33
女性の軽症血友病	35

抗凝固療法と血友病：

血友病患者の深部静脈血栓症に対する抗凝固療法	39
血友病患者における弁膜症に対する抗凝固療法	43
血友病患者における心房細動に対する抗凝固療法	45
血友病患者における心臓カテーテル検査	49

血友病の治療：

血友病と心室中隔欠損修復術	51
血友病患者における近視レーザー手術	55
血友病とスキューバダイビング	57
血友病と理学療法	59
血友病と C 型肝炎の治療	63
血友病と血液透析	67
血友病と腎性出血	69
血友病性偽腫瘍の治療	71
出血を繰り返す C 型肝炎合併血友病	73
軽症血友病患者の手術における DDAVP	75
ノボセブン持続輸注：賛成と反対	77
血友病におけるイソトレチノイン	81

治療の合併症：

血友病 B と免疫寛容に伴うアナフィラキシー	83
PCC vs. APCC における血栓症	87
rFVIIa	89

第2章 フォンヴィレブランド病

硬膜外麻酔とフォンヴィレブランド病	93
タイプ 1 VWD 患者における心臓弁に対する抗凝固療法	97
タイプ 2 A VWD と妊娠	99
タイプ 2 B VWD と妊娠	103
VWD のタイプ 2 B と血小板型	105
血小板型 VWD	107
タイプ 3 VWD の予備的補充療法	109

第3章 凝固因子欠乏症

第 V 因子と第 VIII 因子複合欠乏症	111
第 VII 因子欠乏症における DVT 予防	113
第 VII 因子欠乏症における月経過多	115
第 X 因子欠乏症における心房細動に対する抗凝固療法	119
第 X 因子欠乏症の管理	121
第 XI 因子欠乏症患者の心房細動における抗凝固療法	125
第 XI 因子欠乏症と手術	127
頭蓋内出血を起こした第 XIII 因子欠乏症患者の予防的療法	131

第4章 血小板や凝固因子の稀な疾患

凝固因子疾患：

無フィブリノゲン血症	133
異常フィブリノゲン血症	137
低フィブリノゲン血症	141
Gardner-Diamond 症候群	143
遺伝性出血性毛細血管拡張症	147
遺伝性ビタミン K 依存性凝固因子欠乏症と妊娠	155

血小板疾患：

グランツマン血小板無力症と消化管の血管異形成	157
グランツマン血小板無力症と妊娠	161
ノボセブンと Wiskott-Aldrich 症候群	163

第5章 後天性出血素因

後天性血友病と第二子の妊娠	165
第Ⅸ因子インヒビターの発現	169
末期肝臓疾患と外科手術	173
急性 DIC に対する治療	177

第6章 種々雑多な疑問

出血時間 vs PFA-100	185
コカインと DDAVP	187
低ナトリウム血症と DDAVP	189
INR の使い方	193
選択的セロトニン再取り込み阻害薬と凝固障害	197
頭蓋内出血を起こした小児に対する精査	201

第7章 血栓性疾患

深部静脈血栓発症にアジア人と西洋人で遺伝的違いがありますか？	205
アンチトロンビン欠乏症の治療	209
抗カルジオリピン抗体に関する質問	211
小児の抗リン脂質抗体症候群と繰り返す血栓	215
頭蓋内出血存在下での深部静脈血栓症に対する抗凝固療法	219
血栓塞栓疾患に対する臨床的検査前確率のアセスメント	223
血栓塞栓疾患における D-dimer	227
プロゲスチンと血栓	229
不明な血栓性素因と手術	231

血友病と免疫寛容療法

訳：広島大学病院 輸血部 藤井 輝久

質問 症例

家族歴はなく生後11ヶ月で重症血友病Aと診断された2才半の幼児です。22ヶ月の時、Bドメインのない第Ⅷ因子製剤：リファクト（Rifacto™）の輸注25回目の後にインヒビターが検出されました。インヒビター力価は17 BU（ベセスダ）を越えたことはありません。遺伝子異常は、第Ⅷ因子遺伝子のエクソン7-10のLarge deletion（大欠失）がありました。低用量の免疫寛容導入療法を開始し、8ヶ月間経過しましたが効果はありません。

我々は、レジメンの変更あるいは追加治療を考えるべきでしょうか？ 患児は1回25 U/kg、週3回の定期輸注を受けており、出血時には遺伝子組み換え活性化第Ⅷ因子製剤（rFVIIa）にて加療しています。今までのインヒビター力価の推移は、5.1, 5.1, 11.6, 10, 17.5, 18（BU）です。

回答

Keith Hoots, MD.

Gulf States Hemophilia & Thrombosis Center, University of Texas Houston Health, Houston, Texas, USA

残念ながら免疫寛容導入療法（ITI）施行例の25 - 30%が失敗するので、この症例は特殊なケースではありません。遺伝子異常として大欠失がある患者は失敗例が多いかも知れませんが、確かな結論づけするほどの十分なデータはまだありません。低用量のレジメンを選択しているので、ITI開始後8ヶ月の反応不良であるこの段階では、私は例によって用量や輸注頻度を増加するレジメンへの切り替えをお勧めします。インヒビター力価が20 BU程度でとどまっているかあるいは、現在もっと高力価になっているなど重大な既往反応があるかの言及がありません。もし後者の場合であれば、用量や輸注頻度を増やしても、ITIが成功する可能性は低いでしょう。さらに私は、毎日1回100 - 200 U/Kgといった高用量のレジメンも勧めるでしょう。いくつかの文献では、高純化の製剤で免疫寛容導入に失敗した時、中等度純化の製剤では成功する可能性があるとしています。しかしこれは全く証明されたものではなく、一つのオプションとしてご両親に提示するものです。もしご両親が遺伝子組み換え製剤の継続を希望した場合には、未だ確実なものではないですが、最初のITI失敗後でも高用量レジメンが功を奏す可能性を考えます。免疫抑制療法ですが、それはこの経過のこの時期にITIのレジメンに加えるものではないと、私は考えます。

血友病性膝関節症：最新情報

訳：東京大学医科学研究所附属病院 関節外科 竹谷 英之

質問 症例

膝関節の血友病性関節症の治療に関して最近の知見は何でしょうか？

回答

E. Carlos Rodriguez-Merchen, MD, PhD.

La Paz University Hospital; and Autonoma University, Madrid, Spain

図 1.5 は、膝関節の肥厚性血友病性滑膜炎です。膝関節の滑膜切除は足関節のそれに類似しています（【血友病性足関節症：最新情報】参照）。

侵襲的滑膜切除は、開放性または関節鏡視的に行われます。膝においては関節鏡視下滑膜切除が好んで用いられ、開放性の手術は関節鏡視的な手術で滑膜炎がコントロールできない場合のためにとっておかれます。開放性の手術では内側傍膝蓋アプローチを用いて、可能な限り完全に滑膜切除を行うべきです（図 1.6）。

関節鏡視的滑膜切除では3ヶ所（前外側，前正中，外側あるいは正中膝蓋骨上端）からアプローチしなければなりません。言い換えると、関節鏡視的に“完全に”滑膜切除を行うには、少なくとも3カ所からアプローチする必要があります。滑膜切除は、モニター付のシェーバーを用いて行うべきです。術後は3日間，Robert Jones dressing で膝を固定

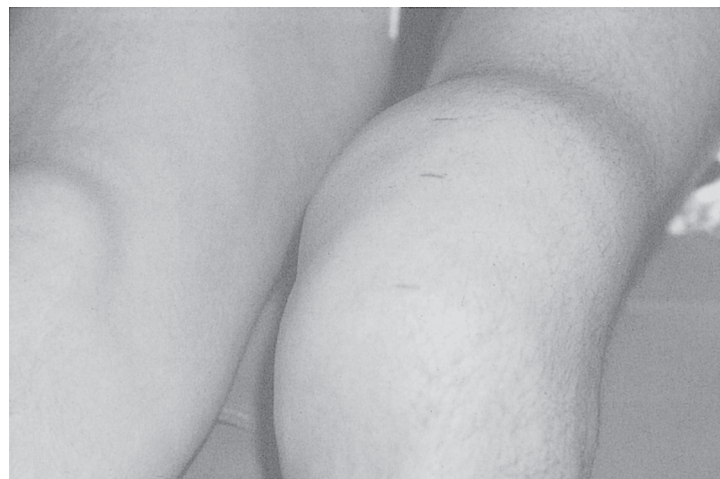


図 1.5 著しい滑膜炎の血友病患者の膝関節の臨床像（対側と比較してください。）

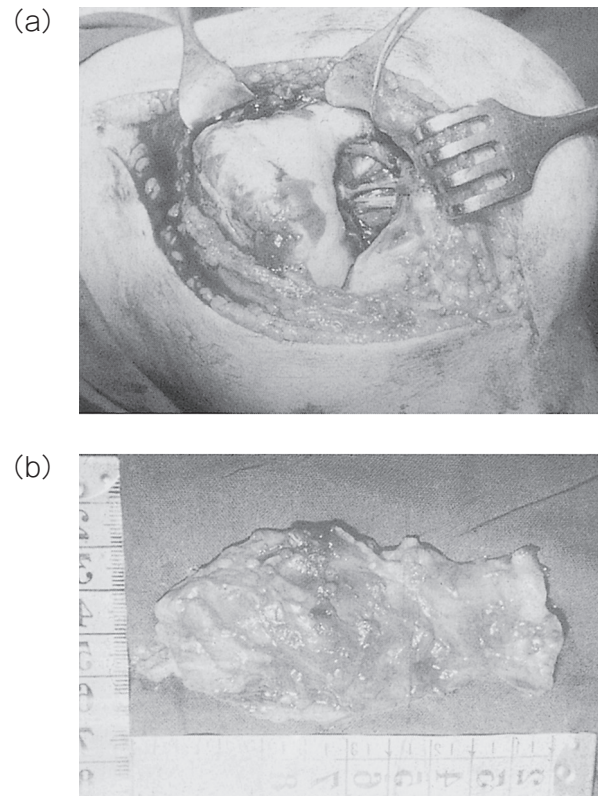


図 1.6 慢性の血友病性滑膜炎に対し、時に開放性滑膜切除が必要なことがある：
(a) 術中の滑膜像と (b) 切除された滑膜組織の肉眼像

し、その後運動を開始します。Holmium: Yag レーザーは、通常の医療器具を用いた関節鏡視的滑膜切除に比べ優れていると言えます。理由は、レーザー治療は局所の止血をよくし、術後の回復を早くする可能性があるからです。

膝の屈曲拘縮

血友病患者において関節拘縮の治療は最も大きな問題です (図 1.7)。治療法として、理学療法、補装具と矯正装具、手術があります。血友病患者にとって膝の終末期の関節症は、ひどい痛みと機能障害の原因となります。関節全置換術が必要な重度の関節症を来している患者もいます。

重度の血友病性関節症

重度の関節症になった血友病患者の膝に対し、多くの整形外科的手術を行うことができます (図 1.8)。

関節内搔爬

重度の血友病性関節症で患者が若く関節全置換術ができない場合には、一般に関節内搔爬が行われます。言い換えれば、搔爬は関節痛を和らげ、出血回数を減らし、全関節置換

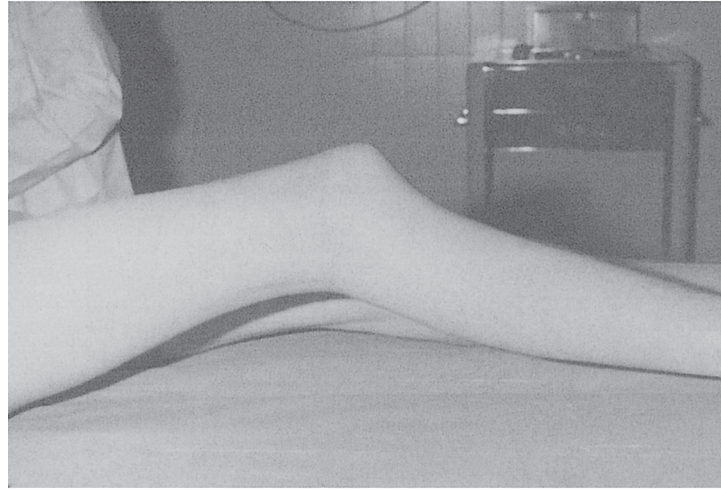


図 1.7 膝関節の屈曲拘縮臨床像

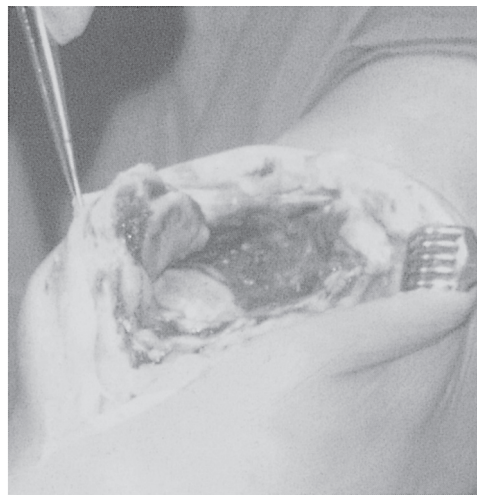


図 1.8 重度の血友病性関節症

術を先延ばしにすることができます。関節搔爬では、関節を切開・開放し、骨棘や滑膜を切除します。搔爬術の効果を疑問視する医師もいて、彼らは若い患者でも重度の関節症では関節全置換術を推奨しています。もし搔爬が無効であった場合には同じアプローチで関節置換術を行うことができることは強調すべき点でしょう。また開放性手術と同様の結果であることから、関節鏡視的な関節内搔爬を行っている医師もいます。一般に血友病性滑膜炎と初期の関節症は同時に存在しているので、多くのケースでは滑膜切除術と搔爬を同時に行っています。繰り返しになりますが、関節可動域を減らさないよう術後のリハビリテーションはとても大切で、さらに再出血に対する適切なコントロールも必須です。

アライメント補正のための骨切り術

小児期、若年期あるいはまだ若い時期に血友病患者の関節は、正常軸からずれていることがあります。血友病性足関節症や膝関節症では、内反、外反、屈曲障害などがよくみら

れます。軸のずれた関節が痛みを伴うとき、アライメント補正のための骨切り術を受ける必要があるでしょう。血友病患者で最も一般に行われる骨切り術は、高位脛骨外反骨切り術（図 1.9）、大腿骨顆上内反骨切り術、足関節軸補正骨切り術、膝伸展骨切り術などです。

全ての術式において原理としては、関節軸を正常に再補正しようとする部位で骨折を作ることになります。骨切り後には、何らかの内固定器具で十分に骨を固定する必要があるでしょう。私は時々、大腿顆上部骨折の治療と同時に膝の拘縮を治したことがあります。

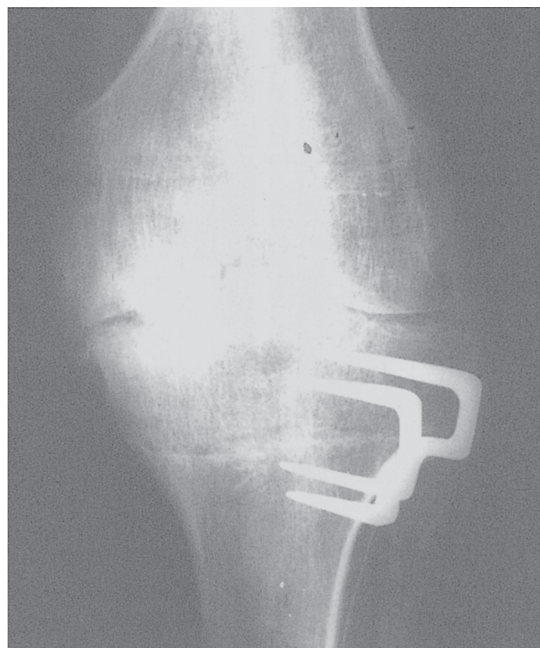


図 1.9 内反変形に対し外反骨切り術を行いステープル2つで固定した。

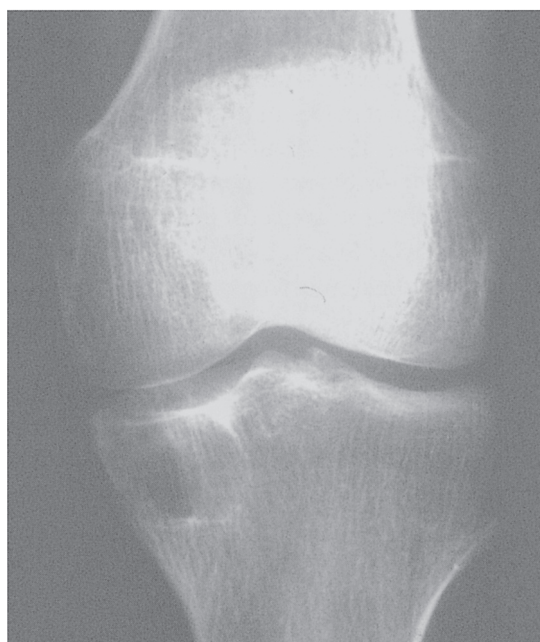


図 1.10 脛骨近位部の軟骨下骨嚢胞

軟骨下骨の骨嚢胞搔爬

脛骨近位に大きな骨嚢胞がある血友病患者もいます。このような嚢胞で症状がある場合、搔爬とフィブリン糊や海綿骨の充填を推奨すべきでしょう。(図 1.10)。

膝人工関節全置換術

20-40年前は、多くの血友病患者は重度の関節破壊を起こしていました。膝では最もよい解決法は、人工膝全置換術 (TKA) です (図 1.11)。血友病患者にとって膝全置換術

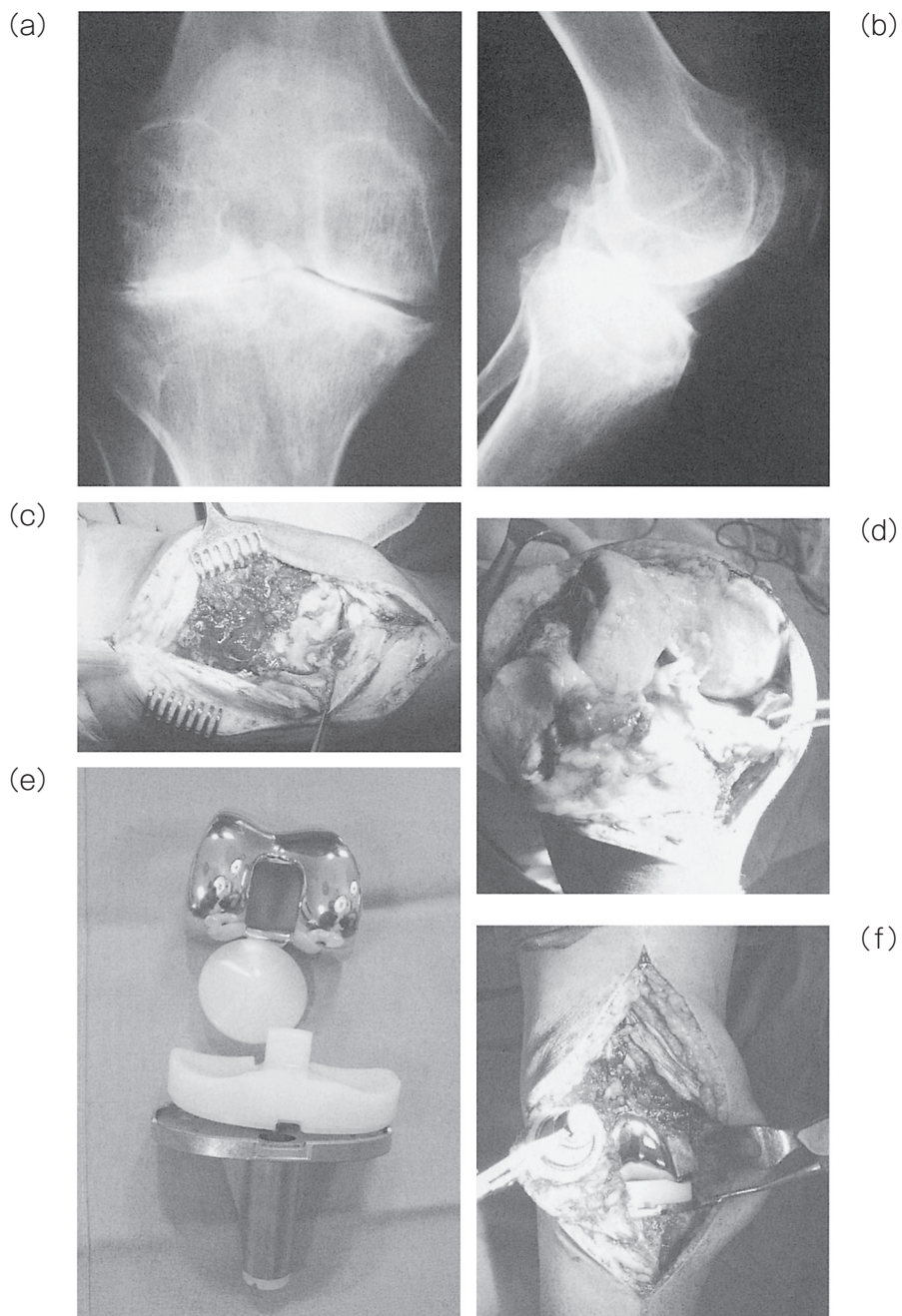


図 1.11 若年血友病患者における TKA : (a) 術前レントゲン正面像 ; (b) 術前レントゲン側面像 ; (c) 極度の滑膜炎像 ; (d) 重度の関節症像 ; (e) 人工関節のコンポーネント ; (f) TKA 挿入

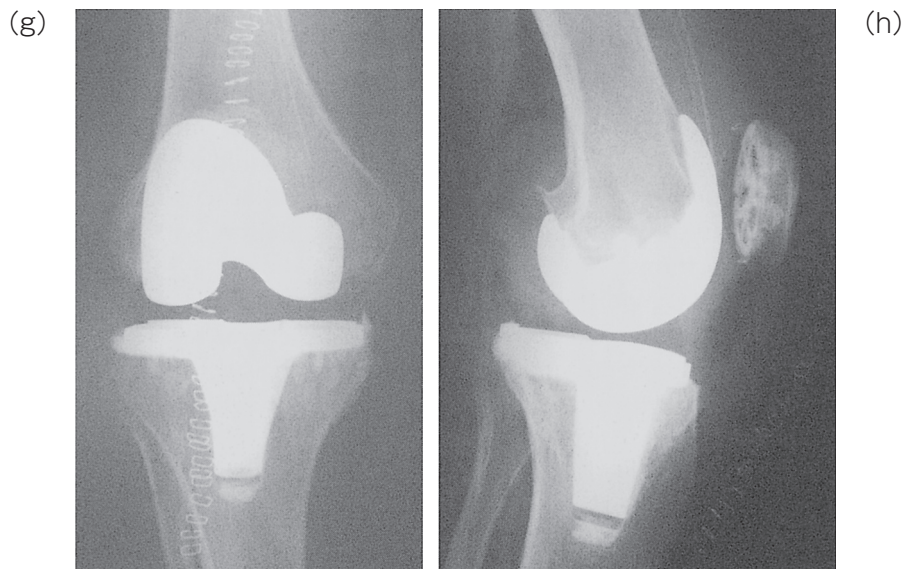


図 1.11 (続き) (g) 術後のレントゲン正面像；そして (h) 術後レントゲン側面像

の役割は非常に大きいです。ヒト免疫不全ウイルス感染がある血友病患者は、免疫抑制状態にあるために細菌や日和見感染症のリスクがあります。こういった患者には、整形外科的手術後の感染症のリスクについて考慮しなければなりません。関節置換術は、感染症のリスクが他の手技に比べ7倍高いようです。

進行した血友病性関節症に対し人工膝関節全置換術は85%に良好、または著効の結果をもたらします。HIVの状態にかかわらず術後かなり経過しての感染症のリスクがあります。しかし、このリスクはCD4数が $200/\mu\text{L}$ 未満の患者で増加します。保守的なメッセージに見えるかも知れませんが、今日、HIV陽性血友病患者に人工膝関節全置換術を避けるべきとは言えないと推測します。しかしながら、整形外科医や治療チーム、そして患者はその危険性と利点を十分に比較検討すべきです。

結語

関節滑膜炎に関連した繰り返す関節内出血の頻度や重症度を減らす目的で、放射線性滑膜浄化術は非常に有効な手段です。関節軟骨の障害の程度を最小限にするためにできるだけ早くそれを行うべきです。また、インヒビター保有の患者においても合併症の危険性は最小限にすることができます。

難治性滑膜炎の患者に対して放射線性滑膜浄化術は最もよい選択肢です。整形外科医や血液専門医の一般的な推奨や私個人の経験では、最初3回の滑膜浄化術（3ヶ月おきに繰り返す）で滑膜炎が治まらない場合には、手術による（開放性か関節内視鏡的）滑膜切除を速やかに選択すべきでしょう。

膝の進行した血友病性関節症には、膝人工関節全置換術が最良の解決策です。多関節に

関節症がある場合、一つの関節を治しても機能は改善しないかも知れません。そしてその目的は、機能的な肢を作り出すということでしょう。血友病患者において1回の手術で二つ以上の関節を手術する（両膝関節置換術）ことを報告している医師もいます。これは、機能する肢を作り出すことに成功していると言えます。予想される合併症の率はより低くなり、リハビリテーション期間は比較的短くなります [1]。

[さらに詳しい考察は、Dr. E. Carlos Rodriguez-Merchen の原文（www.haemostasis-forum.org）を見て下さい。]

編者脚注

血友病性足関節症の章にある放射線性滑膜切除後に ALL が発症した2例について注目してください。

参考文献

- 1 Rodriguez-Merchen E. *The Haemophilic Joints: New Perspectives*. Oxford: Blackwell, 2003.

訳者ワンポイントメモ

このQ & Aでは次の4つのことが強く推奨されています。

1. 膝関節も足関節と同様に滑膜を切除することが重要である。
2. 膝関節の外反、内反、屈曲あるいはそれら複合変形に対して矯正骨切り術が行われているが、効果については共通の認識が得られていない。
3. 進行した膝関節症には人工関節置換術が最も良い治療方法で結果も良好であるが、感染などの危険性についても充分考慮した上で行う必要がある。
4. 一般的に血友病性関節症が複数の関節に存在することが多く、単一の関節に対する治療を目的とせず、機能的な肢を目指して計画的治療する必要がある。

人工膝関節は血友病性関節症に限らず、いわゆる変形性関節症に対しても良好な治療成績が報告されています。しかしいわゆる変形性関節症に対する人工関節と大きく違う点として、出血管理・感染・対象患者年齢という点について、手術前の十分な検討が必要でしょう。

滑膜切除については血友病性足関節症の章のワンポイントメモを参照下さい。

MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing.

血友病性足関節症：最新情報

訳：東京大学医科学研究所附属病院 関節外科 竹谷 英之

質問 症例

足関節の血友病性関節症の治療に関して最近の知見は何でしょうか？

回答

E. Carlos Rodriguez-Merchen, MD, PhD.

La Paz University Hospital; and Autonoma University, Madrid, Spain

はじめに

血友病患者の足関節の出血が、2 - 5才の幼少時に始まる傾向があることはよく知られています。滑膜は関節内の血液をほんのわずかしか再吸収することができません。もし出血がひどい場合には、それを補うために滑膜は構造上過形成となり、罹患関節の滑膜のサイズが増大し、そしてそのうち肥厚慢性滑膜炎となります。肥厚した滑膜は血管に富んでいますので、小さな傷によって容易に関節内に再出血を起こします。最終的に関節内血腫→滑膜炎→関節内血腫の悪循環に陥り、結果として血友病性関節症になります（図 1.1a と b）。

血友病における滑膜炎や軟骨障害の病因：実験的研究

血友病の関節の滑膜炎と軟骨の変化について3つの文献があります。最初の文献ですが、Hooiveldらが進行性の関節障害・破壊の発生について、罹患関節への負荷量と限られた回数での関節内出血の影響を調べたものです[1]。よく経験する関節内出血の際に出血した関節に負荷（体重負荷）が同時にかかるとう進行性で退行性の関節障害になり、一方で似たような関節内出血があっても関節に負荷がなかった場合には、関節障害にならないと結論づけました。著者らは、これが血友病における関節障害の一つのメカニズムの可能性を反映しているだろうとしています。他の二つの文献は、血友病性関節症の動物モデルの研究です[2, 3]。これらの興味深い3つの文献がありますが、血友病性関節症の病因はほとんど分かっていません。

血友病性関節症（軟骨破壊）を防ぐ最善の方法は、ごく幼少時に開始する一次予防的定期補充療法です。予防的定期補充療法は、週1回の輸注から徐々に始めると、とても幼い患児に頻回に輸注する場合に必要となるポートカテーテル（PortaCath：以下ポート）の

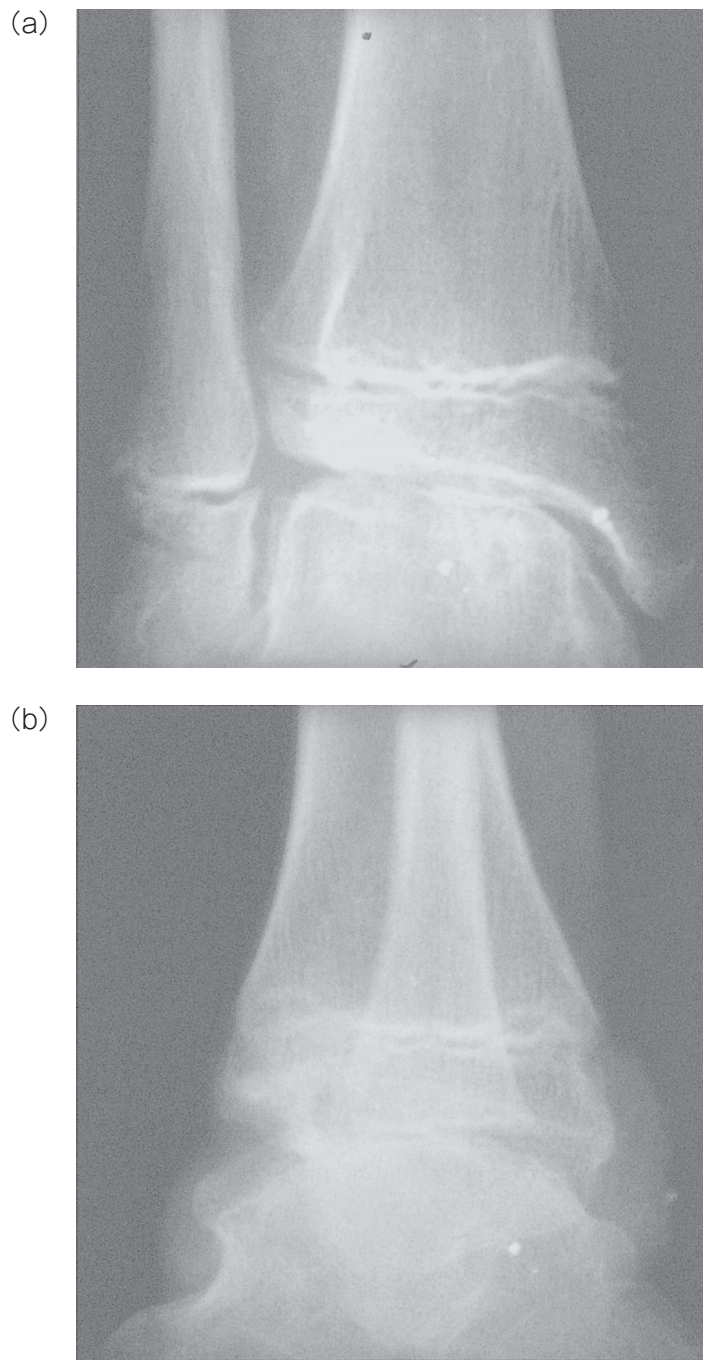


図 1.1 小児の血友病性足関節症：(a) 正面と (b) 側面

ような、中心静脈へアクセスする医療器具の使用を避けることができるかも知れません。ポートを使用して初期段階から十分な予防的定期補充療法を行うことは、患児の出血頻度や家族の社会的状況、当該血友病センターの経験などのバランスで決める必要があります。報告されている感染症や血栓症などの合併症の頻度はセンターにより様々です。感染症のリスクは、ご両親やスタッフを繰り返し教育することや、十分な定期検査、器具の操作を許可される人をなるべく少なくすること、などで減らすことが可能です。初期治療のオプションを考える上で、危険性と利点についてご両親と徹底的に話し合った方がよいでしょ

う。免疫寛容導入療法で毎日輸注が必要なインヒビター保有の患児では、中心静脈アクセスはしばしば必要となり、感染症発症の増加の原因になります。

現実的な観点から言うと、関節内出血を防ぐための一次予防的定期補充療法と共に、放射線性滑膜浄化術は、血友病性滑膜炎の進行を止める助けになります。しかし理想的には、滑膜浄化術は関節軟骨が破壊される前に行う方がよいでしょう。放射線性滑膜浄化術は慢性の血友病性滑膜炎に対して、比較的簡単に、ほとんど痛みもなく、また安価な治療法であり、インヒビター保有患者にさえも使用できるので、難治性の滑膜炎のある患者では最良の方法です。

滑膜浄化術

放射線滑膜切除術とは関節内に放射性物質を注射し、滑膜組織を破壊することです。放射性物質は長年の間、慢性血友病性滑膜炎の治療として用いられてきました(図1.2と1.3)。放射線により滑膜や関節包の滑膜下結合組織内で線維化が起こります。またいくつかの血管が閉塞するといった複雑な血管組織に影響を与えますが、関節軟骨は放射線により影響は受けません。

再発性の関節内血腫や止血が非常に困難な慢性の血友病性滑膜炎には、非侵襲性の滑膜切除術の適応となります。滑膜浄化術では滑膜肥厚の程度を抑え、関節内血腫の頻度を減らすために、関節内にある物質を注入します。基本的には2種類の方法があります。それは化学的滑膜浄化術と放射線照射滑膜浄化術です。これらの処置の奏功率は平均76-80%で、どの年齢でも行うことができます。この処置は長い間に関節内出血により形成される軟骨障害を遅らせます。

放射線性滑膜浄化術なら3ヶ月の間隔で3回まで(イトリウム-90, リン-32, レニウム-186), 化学的滑膜浄化術(リファンピシン使用の場合)でしたら、毎週で10-15回行うことができます。放射線性滑膜浄化術が使用されるようになって30年以上になりますが、放射性物質に関連した障害は報告がありません。放射線性滑膜浄化術は放射性物質が使用できる場合には今日では好んで用いられる処置です。しかし、放射性物質が使用できない場合には、リファンピシンが代替の有効な方法となります。一回に供給される放射性物質で、幾つもの関節に注入することが出来ませんが、同時に注入する関節は二つまでに制限するのが最良でしょう。

慢性血友病性滑膜炎の治療に焦点を当てた2つの文献があります。Corriganらは16名の患者に治療としてD-ペニシラミンの内服を行いました[4]。その薬剤は朝食前に1日1回内服するものでした。内服量は体重1kgあたり5-10mgで、小児では10mg/kg, 成人では1日750mgを越えないように投与しました。治療期間は2ヶ月から1年(中央値3ヶ月)でした。うち10名の患者で明かな効果を認め、残り3名では滑膜の腫れが軽快し、3名には効果がありませんでした。2名の患者で軽微で可逆的な副作用が起きました(蛋白尿と発赤)。

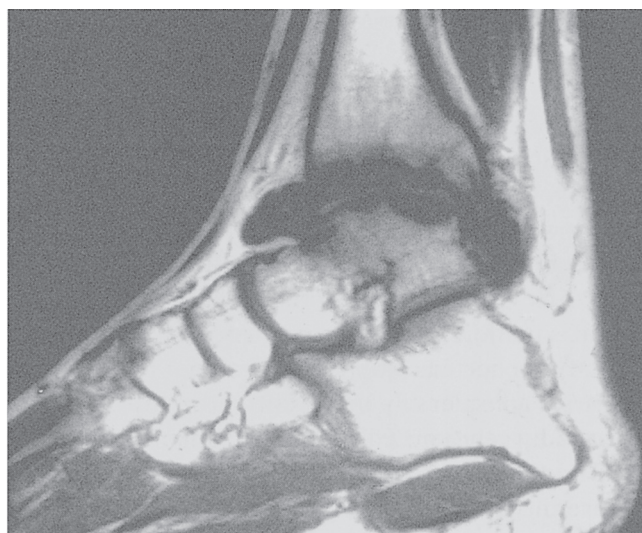


図 1.2 足関節 MRI 側面像で血友病性滑膜炎が著しい。早期に放射線性滑膜浄化術の適応とすべきである。

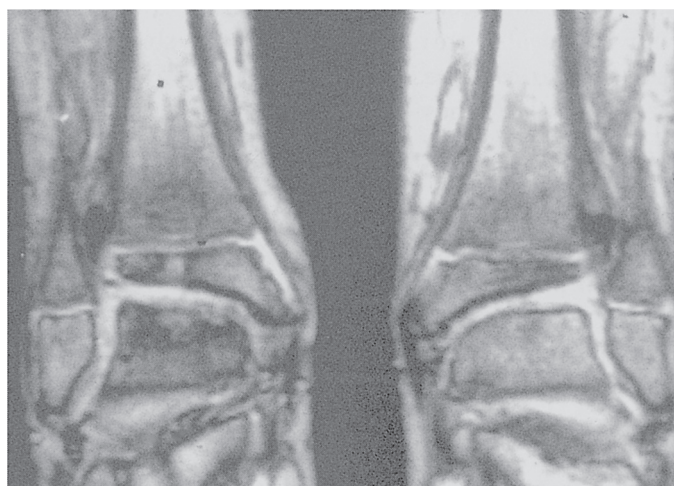


図 1.3 同じ患児の両足関節 MRI 正面像。左側（右足関節）の脛骨遠位の内側及び外側は、左関節の同部位に比べ重度に障害されている。両足関節とも放射線性滑膜浄化術の適応であるが、左足関節がより適応と言える。

Rodossi らは、リファマイシンの関節内注入を行いました[5]。500 名近い患者の大規模のコホート研究の中で、28 名の患者が 2 年間治療を行いました。患者は出血時補充療法が行われており、単あるいは多関節の慢性滑膜炎を呈していました。患者向けのアンケート調査結果を参照に慢性滑膜炎の症状があれば滑膜切除の適応としていました。Rodossi らの患者の中には、第Ⅷ因子に対するインヒビター保有者が 5 名いました。平均年齢は 34 才でした。リファマイシン（10 mg）を 10 ml の生理食塩水に溶解し、その 1-5 ml を関節内に注入しました。観察期間は 6-24 ヶ月間で、合計で 35 関節、169 回の注入を行いました。リファマイシンは週 1 回、5 週間注入するので、患者は毎週来院しなければな

りませんでした。評価スケールに従うと、19名の患者で行った24回の処置は“効果あり”となりましたが、一方6回は、“まあまあ”か“効果なし”でした。第Ⅷ因子抗体保有の患者5名（6関節）に処置を行いました。4つの関節では治療効果は良好でしたが、残り2つの関節では効果は芳しくありませんでした。

滑膜浄化術に抗生剤を用いる際には、2つの制限があります。それは処置が痛いことと、効果を得るために数週間毎週行わなければならないことです。実際、Radossiらのスケジュールでは週に1回、5週間リファマイシンを関節内に注入しています。しかし彼らは、注入に伴う痛みについては何ら言及していません。彼らはまた、放射線性滑膜浄化術が行えない場合、医学的な理由で禁忌である場合、あるいは患者が承諾しない場合には、リファマイシンが適応となるだろうとしています。私の知る限り、放射線性滑膜浄化術の医学的な禁忌はないし、患者もこんなに効果的で安全な処置を拒否するべきではないと考えています。観察期間が短いので彼らの治療プログラムにより患者が将来機能不全になるのを遅らせることができるかどうか言及できないと、このイタリアの研究者たちは現在まで言っています。しかし、彼らの予備研究結果によると、リファマイシンを用いた滑膜浄化術は関節痛を軽減し、可動域の改善に有効であると彼らは考えています。

CorriganらのD-ペニシラミンを用いた研究には主に2つの問題があります。患者数が少ないことと、診断目的にMRIや超音波エコーを使用していないことです。D-ペニシラミンの可能性のある二つの副作用（再生不良性貧血と腎障害）についても強調することが重要です。副作用を最小限にするためにCorriganらとその研究者たちは、薬剤の使用期間を短期間とすること（例:3-6ヶ月）と総量の制限（参考文献で用量を見て下さい）をすることを提唱しています[4]。

関節内にイトリウム-90またはリン-32を注入する滑膜浄化術（放射線性滑膜切除）は有効であると報告する彼らの意見に私も賛成です。しかし、この処置は長期間の安全性についてはまだ確立されていないとする彼らのコメントには賛成しかねます。事実、放射線性滑膜切除は30年以上にわたり世界中で行われており、放射線物質に関連した障害の報告はないことから長期間の安全性は確立されているのです。

どちらの滑膜浄化術がよいかといった議論があることも重要です。先進国の研究者の多くは、放射線性滑膜浄化術（イトリウム-90とリン-32）を行っていますが、放射線物質が入手しにくいといった理由で化学的滑膜浄化術を行っている者もいます。私の考えでは、慢性血友病性滑膜炎に対するペニシラミン内服やリファマイシンによる滑膜切除の有効性を確かめるために、適切な数の患者数と観察期間のある研究がさらに必要と思っています。言い換えれば、前述した論文は確認が必要な予備研究です。差し当たっては、滑膜切除にイトリウム-90またはリン-32を使うことが一般的な推奨です。なぜなら、これらの薬剤は例えインヒビター保有患者であっても、慢性血友病性滑膜炎の治療に有効であることが証明されているからです。さらに、放射線物質の使用に関連した合併症も世界中で30年以上にわたり使用されていても報告されていません。

編者脚注

この論文が最初に発行された後の2005年に、P32で放射線性滑膜切除を受けた患者の合併症についての症例報告がされました。放射線性滑膜切除後1年以内に2名の患児が、急性リンパ性白血病(1人はT細胞性、もう一人はprecursor-B細胞性)を発症したとのことです。Dunn AL et al. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1541-2.

足関節や距骨下関節の血友病性関節症

Changらは、足関節や距骨下関節の血友病性関節症の手術について解析を行いました[6]。このような状態になると、しばしばひどい痛みや運動制限に至ります。手術の前には保存的治療(スプリント、ブレース、靴の中敷き、カリパス)を一度は試すべきです。最も一般的な術式は、滑膜切除術、関節内搔爬術、人工関節置換術、関節固定術です。最後に著者らは、距骨の無血管性壊死、関節周囲の骨棘形成を伴った足関節の退行性変性、距骨蓋内側の嚢胞、軟部組織の肥厚の結果、三角骨骨折を起こした興味深い症例を報告しています。

足関節や距骨下関節の関節変形で起こる最も一般的な変形は、足関節の前の部分の退行性変性により底屈で固定されること(尖足)や、距骨下関節のアライメント不良による後足部内反、思春期での脛骨遠位骨端線の不均等な過成長や青年期の進行性の関節障害による足関節の外反偏位などです。単回あるいは頻回の強い痛みを伴う関節内出血からその過程は始まり、最終的に足関節は尖足あるいは底屈位で固定されます。この変形は最初は矯正可能ですが、出血のたびに矯正が難しくなっていきます。

繰り返す足関節内血腫に対し、最初に考慮される治療法はたぶん放射線性滑膜浄化術です。他に尖足変形を防ぐための一般的な方法として、アキレス腱延長術があります。時に足関節の前の部分に大きな骨棘ができ、ひどい痛みの原因となることがあります。手術的に骨棘を取り除く(quelectomy)の適応となることもあります。足関節のアライメント不良の程度がひどい場合には、果上(脛骨遠位部)での外反あるいは内反骨切り術の適応となります。

進行した血友病性関節症の場合、足関節固定や足関節置換術を考慮すべきです。これらの主な適応は、他の治療法でも取れない頑固な痛みがある場合や重度の変形がある場合です。凝固因子の定期補充療法で再出血を防ぎ関節内血腫の進行を止めることができるかもしれません。足関節置換術(現在血友病にはほとんど行われていません)に比べ、足関節固定術は長期の予後がよいでしょう。

[血友病性足関節症についてもっと詳しく知りたい方は、Dr. E. Carlos Rodriguez-Merchenの原文を参照してください。www.hamostasis-forum.org]

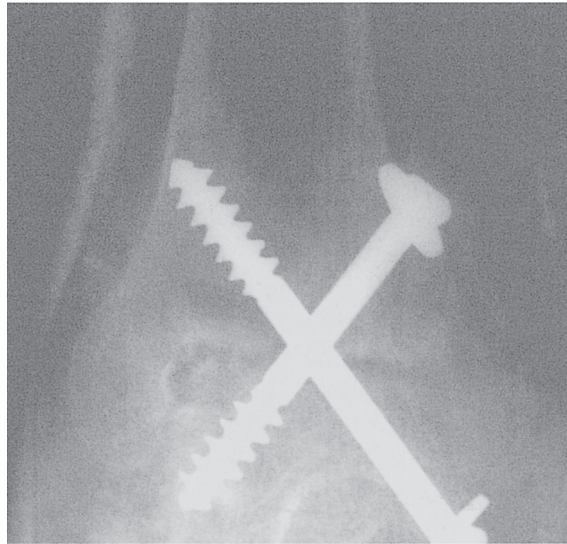


図 1.4 重度の血友病性足関節症に対して2本の釘による足関節固定術

リハビリテーション

血友病の足関節では、術前・術後のリハビリテーションの重要性を強調しなければなりません。小児では利用できる医療資源を活用し、血友病センターのリハビリテーション医や理学療法士に早期に相談を受けなければなりません。持っている技能を駆使すれば、リハビリテーションにより早期に回復し、痛みを軽減し、拘縮を防ぐでしょう。侵襲的処置後の足関節に対するリハビリテーションは重要で、理学療法士は整形外科医と密に連携を取って仕事を行うべきです。

結語

関節滑膜炎に関連した繰り返す関節内出血の頻度や重症度を減らす目的で、放射線性滑膜切除は非常に有効な手段です。関節軟骨の傷害の程度を最小限にするためにできるだけ早くそれを行うべきです。また、インヒビター保有の患者においても合併症の危険性は最小限にすることができます。

難治性の滑膜炎の患者に対して放射線性滑膜切除は最もよい選択肢です。整形外科医や血液専門医の一般的な推奨や私個人の経験では、最初3回の滑膜切除（3ヶ月おきに繰り返す）で滑膜炎が治まらない場合には、手術による（開放性か関節鏡視下）滑膜切除を速やかに選択すべきでしょう。進行した足関節の血友病性関節症では、足関節固定術が一番よいでしょう（図1.4）。

参考文献

- 1 Hooiveld MJ, Roosendaal G, Jakobs KM, Vianen ME, van den Berg HM, Bijlsma JW, et al. Initiation of degenerative joint damage by experimental bleeding combined with loading of the joint: a possible mechanism of hemophilic arthropathy. *Arthritis Rheum*

2004; 50(6): 2024-31.

- 2 Hokobyan N, Kazarian T, Jabbar AA, Jabbar KJ, Valenton LA. Pathobiology of hemophilic synovitis I: overexpression of mdm2 oncogene. *Blood* 2004; 104(7): 2060-4.
- 3 Valentino LA, Hokobyan N, Kazarian T, Jabbar KJ, Jabbar AA. Experimental haemophilic synovitis: rationale and development of a murine model of human factor VIII deficiency. *Haemophilia* 2004; 10(3): 280-7.
- 4 Corrigan Jr JJ, Damiano ML, Leissinger C, Wulff K. Treatment of chronic haemophilic synovitis in humans with D-penicillamine. *Haemophilia* 2003; 9(1): 64-8.
- 5 Radossi P, Baggio R, Petris U, De Biasi E, Risato R, Davoli PG, et al. Intra-articular rifamycin in haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2003; 9(1): 60-3.
- 6 Chang TJ, Mohamed S, Hambleton J. Hemophilic arthropathy: considerations in management. *J Am Pediatr Med Assoc* 2001; 91(8): 406-14.
- 7 Rodriguz-Merchen E. *The Haemophilic Joints: New Perspectives*. Oxford: Blackwell, 2003.

訳者ワンポイントメモ

このQ & Aでは次の5つのことが強く推奨されています。

1. 足関節の関節内出血を定期補充療法などで予防すること
2. 慢性滑膜炎になった場合、「関節障害がない」あるいは「関節障害が軽度」の時期に滑膜を取り除くこと
3. 滑膜を取り除くために、放射性物質や化学物質を使った滑膜浄化術を第一治療方法として検討すること
4. 足関節症は足関節の変形を起こすので、理学療法士による適切な治療や装具による変形の予防を行うこと
5. 進行してしまった足関節では足関節固定術が現在では最も良い方法であること

しかし日本では現在滑膜浄化術を行うことができないので、関節鏡視下滑膜切除術が滑膜を取り除くためには必要になります。そのため関節症の進行した慢性滑膜炎に滑膜切除が一般に行われ、それでも一定の成果は見られています。しかしより良い適応と考えられる早期の慢性滑膜炎に、滑膜切除をより積極的に行う必要があると考えます。

そして理学療法的重要性や変形した関節に対して関節固定術をすることは日本においても共通の認識です。

血友病AとBの保因者

訳：広島大学病院輸血部 藤井 輝久

質問 症例

私は遺伝カウンセリングを勉強している生徒です。最近35歳の血友病Aの男性がいらっしゃいました。彼のパートナーは血友病Bの保因者であることが確認されています。X染色体劣性遺伝の男性の患者と女性の保因者のパターンの場合の質問ですが、血友病AとB両方の保因者の女性は、どちらか一つの保因者に比べてより重症になるのでしょうか？

回答

Edward Tuddenham, MD
Royal Free Hospital, London, UK

この質問はとても興味深いものです。特に私はこの4年間、第V因子と第VIII因子の複合欠乏症の仕事をしているからです。その珍しい複合凝固因子欠乏症の第V因子と第VIII因子の活性は5 - 20%ですが、最も低い活性値の患者でさえ、単凝固因子欠乏の患者よりも出血する、ということはありません。この件に関する私の最良の説明は、一つの凝固因子に対する制約は他の凝固因子による制約に影響を及ぼすものではない、ということです。

言うなれば、陸軍の行軍速度は最も遅い兵士によって規定されますが、その遅い兵士が二人になったからといって、それ以上行軍速度が遅くなることはありません。さて、第VIII因子と第IX因子の場合では、一方が他方の補酵素で両者は対で複合体を形成し、第X因子を活性化します。先ほどの最も遅い兵士の話をこれに当てはめると、第VIII因子とIX因子欠乏症の保因者は、片方のみの保因者に比べ出血のリスクが高いとは言えないでしょう。しかし質問のカップルでの状況を考えてみますと、X染色体の別々の欠損を受け継いだ両方の因子欠乏保因者の娘ができる可能性があります。

そして、X染色体不活化（Lyonization）の過程で、凝固因子レベルは相互に影響を及ぼし両者合計で100%となるでしょう。極端なLyonizationが起きた最悪のケースでは、一つの因子は正常ですが他方は0%となるでしょう。これら全てを鑑みてみますと、両方の因子欠乏保因者はよかれ悪かれ、単因子欠乏保因者と同じ出血のリスクと言えます。

その両方の因子欠乏保因者の子供となると、またちょっと問題は複雑になってきます。減数分裂での交差反応により、彼女の子供は8通りのタイプになります：正常な男児 / 正常な女児；両方の因子欠乏保因者の女児 / 両方の因子欠乏患者の男児；血友病Aの保因者

／血友病Aの男児；血友病Bの保因者／血友病Bの男児。X染色体長腕上，第Ⅷ因子遺伝子と第Ⅸ因子遺伝子は約30センチモルガン離れており，その局在に関連した予想比率に関する仕事は，質問者（ヒト遺伝学専攻の生徒）に委ねることとします。明らかに，最も悪いシナリオは両方の因子欠乏の男児です。

しかしながら，それでもその男児は治療に第Ⅷ因子と第Ⅸ因子を混合して使わなければならない，というだけです。

编者脚注

Tuddenham 教授の回答は，血友病の犬における実験で証明されているものです。雄であれ雌であれ，血友病A，B両方の遺伝子を持つ犬が，単因子欠乏の犬に比べ出血しやすいことはありません。Tuddenham 教授も記しているように，両因子欠乏の場合第Ⅷ因子と第Ⅸ因子，両方の補充療法が必要になります。

訳者ワンポイントメモ

この質問のカップルの子供は遺伝の法則から考えると，①健常な男性，②血友病Bの男性，③血友病Aの保因者の女性，④血友病A，B両方の保因者の女性，の4パターンになります。この場合の血友病A，B両方の保因者の女性とは，「第Ⅷ因子に異常のあるX染色体と第Ⅸ因子に異常のあるX染色体を一つずつ」持つ女性です。しかしお気づきのように，「第Ⅷ因子と第Ⅸ因子両方に異常のあるX染色体と正常のX染色体」を持つ保因者の女性のパターンもあり得ます。

血液凝固異常症全国調査の平成19年度報告書（エイズ予防財団発行）によりますと，日本には血友病A，B両因子欠乏症が2名いることが確認されています。

HIVとC型肝炎合併血友病患者

訳：広島大学病院輸血部 藤井 輝久

質問 症例

17歳の重症血友病A患者で、遺伝子組み換え第Ⅷ因子製剤の予防的定期輸注を行っています。彼は、高校のスポーツ選抜チームに在籍し現在まで出血で問題になったことはありません。彼は、ELISAとウェスタンブロットによるHIV抗体検査で陽性であることが分かりました。その後10年間、彼のHIVウイルス量は、PCRで<400コピー/mlでした。直近のHIV-1 PCR RNA定量検査では、<25コピー/ml（正常=0-25コピー/ml）でした。彼のCD4数は518から910/ μ Lを推移しています。彼はまだ抗HIV療法は必要ではありません。彼の直近のHCV-RNAは、約45,000コピー/mlで、ASTとALTは正常です。患者は自分のHIVやHCVの状態を知りません。またご両親は医療チームが彼とこのことを話し合うのを頑として拒否しています。しかし彼らは、ユニバーサルプレコーションについては話すことを許可しています。大学の法律専門家は両親の権利を支持しています。

私の質問は以下のとおりです。(1)あなたは、この無症候患者に対し、HIVまたはHCV、あるいは両方治療しますか？(2)もし低いHIVウイルス量や肝機能正常であることを考慮し治療が必要ないとすれば、患者に彼の状態を伝えるには何かよい方法はありますか？(3)重複感染において、肝機能正常にもかかわらずHIVのウイルス量またはHCV-RNA量が、予後に影響を与えるでしょうか？

回答

Margaret Ragni, MD

University of Pittsburgh Physicians, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

提示されたこの症例は科学的な面と倫理的な面、両方の面で興味深いです。患者の年齢とHIV感染後少なくとも13年以上CD4数が520/ μ L以上保たれ、HIVウイルス量が検出感度以下である免疫能を考えると、彼は非進行者です。医学的には、こういった患者にどのようにアプローチするかについて、見解の一致はありません。治療を勧めることもありましょうし、CD4数が500/ μ L以下に下がるまで待つことを提案する場合もあるでしょう。倫理的に見て、薬物療法開始時には説明と同意や、なぜ治療を受けるのか、また可能性のある副作用について説明することが大切なので、患者が自分の診断を知らずに治療す

るのは非常に難しいでしょう。現在治療しなければならない論拠があるのなら、私は治療を受けるには患者に知らせなければならないとご両親を強く説得するでしょう。一方で1年待てば、彼は18歳になり法的に自分の意思で決めることができるようになります。あなたの施設の再検討委員会や倫理審査委員会は、ご両親とこのことを話し合う手助けになるかも知れません。一般に親は自分の子供にとって最善であることを望みますので、その患者に治療が必要であり、またあなたがこのことを彼と話し合わないと治療できないことが、医学的にはっきりとすれば、ご両親はあなたの治療プランに同意するのではないかと思います。

C型肝炎についてですが、肝臓専門誌によるとHCVウイルス量は慢性肝疾患の病理や重症度に直接関与しないとなっており、また利用できる全ての分子学的技術があっても、依然として肝生検が診断のゴールドスタンダードです。

前述したように、説明と同意なしに治療開始することは難しいでしょう。

最後に、彼の年齢や現在あるいは可能性のある性行動を考えると（ご両親がどう考えているかは問題ではありません）、患者に自分のHIVの状態を知らせ、性行為感染や彼の血液を介して他者への感染（例：切り傷や出血、起こりうる外傷）を防ぐために適切なプレコーションを行ってもらうことは、確かに心苦しいことです。これは社会通念上の問題で、知らずにHIVを感染させたでは言い訳にならないでしょう！

最後にもう一言：倫理学の文献からですが、“悪い診断名”を知らされていない患者の大部分はそのことを疑い、そして彼らの将来に重要な情報を隠している者に対し憤りや怒りを感じている可能性があります。この少年は将来の人生を計画する上で、自分の診断名や、HIVやHCVに対する抗ウイルス療法の有用性を知る権利があります。私の想像では、ご両親とあなたとの話し合いの際に、他の病院関係者あるいは血友病ケア担当者が、この情報を開示する大切さを彼らに分かってもらう手助けになると思います。彼らが待てば待つほど、あり得る医学的な問題が起こったり（性行為感染）、彼らのティーンエイジャーの怒りや難しい気持ちなどの精神的問題が起こる可能性が大きくなります。

编者脚注

Ragni教授は、HIV/AIDSは常に変化している疾患であることをみなさんに頭に入れておいてほしいそうです。この疾患の治療パターンは、上記回答当時の最新のものでした。1999年以降、Hammer SM, Saag MS, Schechter Mらによる新たなガイドラインが発表されました。成人HIV感染症の治療：国際エイズ学会-米国支部2006年推奨。 *J Am Med Assoc* 2006；296：827-43.

MEMO

A series of horizontal dashed blue lines for writing, spaced evenly down the page.

第Ⅸ因子インヒビター保有血友病Bと軽症フォンヴィレブランド病の合併例

訳：広島大学病院輸血部 藤井 輝久

質問 症例

重症血友病Bと軽症フォンヴィレブランド病（VWD）タイプ1のある7歳の患者です。患児には、低力価の第Ⅸ因子インヒビターがあり、血漿由来第Ⅸ因子製剤でアナフィラキシー反応を起こしました。

我々は、出血エピソードには遺伝子組み換え第Ⅶ因子製剤（rFVIIa）で治療しています。昨年彼は、関節内出血を繰り返しました。彼は打撲などもなく、また出血早期でもない状態で我々の治療センターに来院しました。彼の足首は腫れていました。

問題は以下のとおりです。：どのように、またどのくらいの期間この患者の出血の治療をすべきでしょうか？ 我々は初回 rFVIIa 180 μg/kg, その後2時間おきに 90 μg/kg 輸注しました。またトラネキサム酸内服とデスマプレシン静注も行いました。施設の推奨では、出血が持続する限り rFVIIa の治療を続けるとしていますが、足首が腫れている場合止血したかどうか判断するのは難しいです。どのようなプロトコールがお勧めですか？ 他の専門家の方々の関節内出血の治療期間の推奨はありますか？

回答

Ulla Hedner, MD, PhD

University of Lund, Malmö, Sweden; Novo Nordisk A/S, Denmark

この患者は、複雑な問題を抱えた血友病B患者です。彼には抗凝固第Ⅸ因子抗体があり、第Ⅸ因子製剤に対してアナフィラキシー反応を起こすことが経験されています [1, 2]。

出血時の治療において rFVIIa で良好な効果を得るためには、出血が始まったら直ちにその製剤を輸注することが望ましいです。そして問題点の一つとして、彼が出血を起こした時、貴施設に来院するのが遅れがちであることは明らかです。家庭療法を始めて rFVIIa を輸注することは可能でしょうか？ 米国の家庭療法の研究によると、軽症～中等度の出血に対して止血を行うには平均2.2回の輸注が必要であることが示されました [3]。多くの治療センターで家庭療法を採用しており、患者に何らかの出血の兆候が見られたらすぐ

に治療を開始できるように、ご両親や患者本人に rFVIIa の輸注の仕方を教えています。

rFVIIa の薬物的動態として、15 歳未満の小児の血友病患者は成人に比べ半減期が短くクリアランスが高いです [4]。しかし、もしあなたがその患者に薬物動態学的検査を行っていないならば、たぶん 1 回量 180 $\mu\text{g}/\text{kg}$ が最高用量でしょう。この量で患者の輸注後第 VIII 因子活性レベルのピークが十分満足できる高さにならないことはないと思われます。しかし、この用量で 2 時間おきに次の輸注を行うことがよい考えかも知れません。

どのくらいの期間治療を続けるのかと、いつやめるのかをどうやって決めるかのご質問ですが、既に腫れている関節がある患者では難しいです。出血が止まったとするよいマーカーは、痛みの消失です。ほとんどの血友病患者は、いつ出血が止まったかを正確に判断することができます。

関節内出血において rFVIIa をいつまで続けるか決まったプロトコールはありません。患者の判断に頼らなければならないか、腫れが軽減するまででしょう。既に述べましたように、痛みはよいマーカーです。患者が同一関節に出血を繰り返しているのなら、急性の出血エピソードか関節内の炎症性変化による違和感を伝えることが難しい、慢性的な腫脹のある弱点の関節 (target joint) になっているかも知れません。

Target joint になるのを防ぐ目的で、私はこのような患者には、確実かつ十分な止血を行うために高用量レジメン (180 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{回}$) の rFVIIa を 2 時間おきに 2-4 回輸注を行うことをお勧めします。理想的には、最初の輸注は家庭で行われるべきです。

関節内出血で粘膜出血や手術時と同様の効果はありませんが、トラネキサム酸の使用は補助療法として勧められます。もしデスマプレシン (DDAVP) を使用するのなら、DDAVP は第 VIII 因子だけでなく線溶促進物質も遊離させますので、トラネキサム酸は使用した方がよいでしょう。

参考文献

- 1 Warriar I, Ewenstein BM, Koerper MA, Shapiro A, Key N, DiMichele D, et al. Factor IX inhibitors and anaphylaxis in hemophilia B. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19 (1): 23-7.
- 2 Warriar I. Management of haemophilia B patients with inhibitors and anaphylaxis. *Haemophilia* 1998; 4 (4): 574-6.
- 3 Lusher JM. Recombinant activated factor VII for treatment of intramuscular haemorrhages: a comparison of early versus late treatment. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9 (Supple): S111-14.
- 4 Hedner U, Kristensen H, Berntorp E, Ljung J, Petrini P, Tengborn L. Pharmacokinetics of rFVIIa in children. *Haemophilia* 1998; 4 (3): 244 (Abstract 355).

血友病Bの未熟新生児

訳：広島大学病院輸血部 藤井 輝久

質問 症例

私たちは最近、在胎27週の未熟児として生まれた新生児が、重症血友病Bであることが判りました。彼には動脈管開存症があり手術が必要です。第Ⅸ因子活性は1%で家族歴はありませんでした。患者は頭蓋内出血と診断されました。手術の前に第Ⅸ因子による治療を行いました。現在第Ⅸ因子活性を適切なレベルに保つために、大量の第Ⅸ因子製剤が必要です。どなたか重症血友病Bの未熟新生児のご経験はありますか？何か落とし穴が予測できるでしょうか？重症の呼吸換気不全でステロイド治療を受けるかも知れない患者への安全な第Ⅸ因子レベルはどれくらいでしょうか？

回答

Donna M. DiMichele, MD

New York Presbyterian-Weill Cornell Center, New York, USA

血友病で他の病気のある新生児の治療は本当に挑戦そのものです。未熟児ということがさらに複雑にしています。大きな問題点として、(1) 新生児において真の凝固因子の回収率と寿命が不明；(2) この年齢で長期間、高用量の因子に曝露されインヒビターの発生が懸念されること（血友病Bではいくらか低いと思われませんが）；(3) 血管確保の困難さ；(4) 現在ある疾患に関連した侵襲的処置が頻回に必要なこと；(5) このようなストレスの多い状況下で診断されたときの家族への教育や感情的ニーズを支える困難さ、などが含まれています。不運なことに、未熟児であれ正期産児であれ新生児血友病患者に対するエビデンスに基づいた治療ガイドラインは発表されていません。

身近な問題としてとらえると、このタイプの新生児の治療に対しいくつかの推奨は以下の通りでしょう。

未熟新生児は非常に大きな細胞外容量（体重の80-90%）があり、乳児期早期では第Ⅸ因子クリアランスが高いことが予想されるので、動脈管開存症（PDA）の修復やそれに引き続いた予防的投与で止血レベルを保つには、高用量の第Ⅸ因子が必要であっても不思議ではありません。これは特に遺伝子組み換え第Ⅸ因子製剤を使用したときに見られます。

その新生児が頻回の侵襲的処置を受けるのであれば、止血に必要な最低の第Ⅸ因子レベル15-20%を維持し、侵襲の大きな処置（例：手術、血管内留置など）には50-70%の第

Ⅸ因子レベルになるよう間歇的にボラス輸注で補うのがより安全かも知れません。これは毎日決まった時間に輸注を行うか、中心静脈が使用できるのであれば第Ⅸ因子製剤を持続輸注します。後者は、1日あたりの第Ⅸ因子輸注総量を減らし、目標とする第Ⅸ因子レベルの維持と血中第Ⅸ因子のモニタリングを容易にすることができます。

あるいはまた、その新生児が安定していて、動脈穿刺などの頻回の侵襲的処置がないのであれば、第Ⅸ因子を止血レベルに保つ必要はないかも知れません。その場合“いつもの予防的定期補充”レジメンで止血を維持することは可能です。しかし、このレジメンはあなたが集める第Ⅸ因子の回収率や半減期のデータに基づいて、1回輸注量や何回投与するかで議論が必要かと思えます。

上記のお勧めにあたり、長期間の中心静脈確保が最も推奨されます。

血友病Bでインヒビターの発生の可能性は比較的少ないですが、この合併症のリスクは、遺伝子の完全または大欠失の場合では高いです。第Ⅸ因子インヒビターの患者の登録例において、インヒビターの発生は最少2回、最多180回の第Ⅸ因子の曝露で起こり、軽症または重症のアレルギー反応を伴うことがあります。これらの理由により、私はこの乳児に対し遺伝子診断を強く勧めるでしょう。また、インヒビター発生の監視のために定期的な血中第Ⅸ因子レベルのモニタリングをお勧めします。

最後に、ご家族に対して引き続き安心させること、サポートや教育を行うことの徹底をお勧めします。

訳者ワンポイントメモ

遺伝子組み換え第Ⅸ因子製剤は、血漿由来製剤に比べ回収率が低いため、血漿由来製剤の1.5-2倍の輸注量が必要になります。

筆者は、“持続輸注の方が間歇輸注より第Ⅸ因子総輸注量が少ない”としていますが、第Ⅸ因子クリアランスは約4 ml/kg/hrのため、理論上では総輸注量は持続輸注の方が多くなります。しかし、第Ⅸ因子の薬物的動態に関して、個体差や年齢差が大きいため実際は違うかも知れません。記述にもありましたとおり、個々の患者で第Ⅸ因子の回収率や半減期を測定する必要があります。

血友病の保因者と出産

訳：広島大学病院輸血部 藤井 輝久

質問 症例

重症血友病Aの無症候性保因者で男児出産予定の妊婦に対し、どのようにするのが最善なのか質問させて頂きたいと思います。出生前診断は行っていません。あなたは自然分娩より帝王切開を勧めますか？ 血友病かも知れない新生児に何かリスクはありますか？ 母親はどうですか？

重症血友病の新生児で出血は非常にまれで、保因者も通常出血過多はないと知っていますが、実際にリスクは0なののでしょうか？ 血友病専門施設の産科に紹介した方がよいのでしょうか、それとも地域の病院で出産する方が適切でしょうか？

回答

Jeanne Lusher, MD

Wayne State University School of Medicine, Detroit, Michigan, USA

出産に関する疑問にお答えするにあたり、もし生まれてくる新生児が患者であれば(重症血友病)、最も重篤な可能性のあるリスクは頭蓋内出血(ICH)です。そのリスクは大きくはありませんが、知っておくべきものの中ではある程度のリスクがあります。児頭骨盤不均衡がないと仮定すると、ほとんどの臨床医は、経膈分娩を勧めるでしょう。しかし、出産時間が長くても吸引や鉗子分娩は避けるべきです。ご質問の胎児は血友病かどうかわかりませんから、これら全ての推奨を当てはめるべきでしょう。さらに、生まれたときの臍帯血サンプル(胎盤の胎児側の静脈から採血)より第Ⅷ因子の検査を行うとよいでしょう。新生児に頭蓋内出血の疑いがあるのなら、画像診断を行い第Ⅷ因子の投与を行うべきです。通常でない難産やあるいは出産時の外傷を防ぐために全ての努力を注いでも、このような事態が起こったらICHの除外のために画像診断をするべきとお勧めするでしょう。一方で、ICHは数日間分からずにはっきりとした兆候が出る前にさらに血腫が大きくなっていることがあります。

血友病新生児のICHの正確な発生率は分かりませんが、多くの調査では約1%の確率であることが示唆されています。しかし、ほとんどの調査が比較的小規模なもので、データも“あまい”ものです。

出産場所に関しては、私は血友病専門施設関連の産科で出産を行うことを強くお勧めします。血友病専門施設のスタッフと産科医に密接な協力があるべきだからです。

妊婦の異常出血のリスクはまれです。しかし、その女性のベースラインの第Ⅷ因子レベルを知っておくと助けになるでしょう。もし彼女が非常に低いレベルであれば、出産後数日間産後出血のリスクがあるかも知れません（一般に因子レベルは出産後期に上昇するので、第Ⅷ因子レベルが低いことで出産時の出血が多いことは通常ありません）。もし産褥期に数日間出血があり、母親の第Ⅷ因子レベルが20%未満に低下しているのなら、デスマプレシン（DDAVP）の投与がよいでしょう。

訳者ワンポイントメモ

頭蓋内出血を症状は“激しい頭痛”“嘔吐”“意識障害”などですが、新生児は、大・小泉門が開いているために頭蓋内圧亢進症状が出にくく、上記症状はあまり当てはまりません。“ミルクを飲まない”“不機嫌”“眼球運動異常”などで、早めに兆候を見つけることが重要になります。

第Ⅷ因子レベルは妊娠後期に上昇しますが、第Ⅸ因子はそのような報告はありません。

MEMO

妊娠血友病者の治療

訳：広島大学病院輸血部 藤井 輝久

質問 症例

私は血友病が女性に稀であることは理解しています。妊娠した血友病患者の治療；分娩前，分娩中，分娩後について現在何か文献はありますか？

回答

Dr. Keith Hoots, MD

Gulf States Hemophilia & Thrombosis Center, University of Texas Houston Health, Houston, Texas, USA

子供を産む年齢の女性で、表現型の違う血友病；血友病AまたはBの Lyonized 保因者例と、妊娠後期前にタイプIまたはタイプII凝固第VIII因子インヒビターを発現し分娩後も続いている例、の二つの最も一般的な臨床像を呈した症例の妊娠管理について、最近二つの研究が発表されました。

Kadirらは、24名の血友病A保因者と8名の血友病B保因者の82例の妊娠を観察しました [1]。82例の妊娠のうち32例は流産または人工中絶でした。35%の女性が出生前診断を選択し、5例の男性胎児が診断されました。；これらの女性の3名が中絶を選択しました。

4例で胎児血液の採取をインシデントもなく行いました。しかし、ventouse吸引分娩により、1名の胎児が巨大な頭部血腫を来しました。このことを避けるために性別が分かった後8例で帝王切開が行われていました。最も重要なことは、分娩の22%において産後まもなく最初の出血が起き、11%で2度目の出血エピソードがありました。；これは分娩全てが大きな血友病包括医療センターの病院で行われていても起きています。

この経験は、分娩前，分娩中，分娩後の第VIIIまたは第IX因子レベルが低いか中等度低い女性には、積極的に凝固因子補充療法や他の止血薬を投与することを強く示唆しています。超高純度の凝固因子製剤が、ウイルス学的安全のためにも選択されるべきです。

Michaelらは、妊娠や出産に関連した4名の後天性血友病の女性を報告しました [2]。3名はタイプIIインヒビター（後天性インヒビターの典型）で1名はタイプIインヒビター（血友病では最も一般的に見られる）でした。産褥出血を経験した3名のタイプIIインヒビターの患者のうち2名において、高用量第VIII因子補充が有効でしたが、タイプIの抗体を持つ女性では無効でした。

どの女性においても、免疫抑制剤でインヒビターを有意に減少させることはできませんでした。

後天性血友病の女性における産科イベントの管理は、危険を伴いながら対処し続けます。最も経験豊富な凝固学者から、分娩前、分娩中、分娩後のインヒビター治療の手助けとなる助言を求めるべきでしょう。

参考文献

- 1 Kadir RA, Economides DL, Braithwaite J, Goldman E, Lee CA. The obstetric experience of carriers of haemophilia. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104(7): 803-10.
- 2 Michiels JJ, Hamulyak K, Nieuwnhuis HK, Novakova I, van Vliet HH. Acquired haemophilia A in women postpartum: management of bleeding episodes and natural history of the factor VIII inhibitor. *Eur J Haematol* 1997; 59(2): 105-9.

訳者ワンポイントメモ

インヒビターは大きく二つに分類されます。インヒビター濃度が高くなると第Ⅷ因子活性を失うものがタイプⅠインヒビター、インヒビター濃度が高くても凝固因子活性が残存しているのがタイプⅡインヒビターです。それぞれの特徴は以下の通りです。

(1) タイプⅠインヒビター

血友病に凝固因子を補充した後、発生するインヒビターのほとんど同種抗体であり、自己抗体の機能を持つかどうか不明
主に中和抗体の役割を果たす

(2) タイプⅡインヒビター

後天性血友病によく見られるインヒビターのタイプ
自己抗体であるが、時に同種抗体の機能も持つことがある
凝固因子の活性を消失させる中和抗体としての機能は、タイプⅠに比べ低い

片方のX染色体が健常であれば、片方が異常でも疾患を発症しないことをLyonizationと呼び（血友病AとBの保因者の章参照）、Lyonizedとはそうなっていることを指します。日本語で該当する言葉はなく、本文の“Lyonized保因者”は単に“保因者”としてもよいでしょう。

女性の軽症血友病

訳：広島大学病院輸血部 藤井 輝久

質問

質問 女性で軽症血友病 A っているのでしょうか？

症例

症例 私は軽症血友病と診断された中年女性です。しかし私は医師に血友病は男性のみとずっと言われてきました。私が家族歴の中で唯一血友病なので私の病歴はいささか混乱しています。私の第Ⅷ因子レベルは 22%です。

ここ数年間、私は術後の出血過多や産褥出血、関節内血腫、抜歯後の出血などを経験しています。いくつかの出血は重症で、輸血やクリオプレシピテートの輸注が必要でした。私は肝炎と軽症血友病と診断されています。

私はまた手術することになっていますが、家族歴が全くないのに軽症血友病と診断されたことに対するあなたの説明を伺いたいと思います。あなたは比較的安全に手術を行うために、術後約 10 日間綿密で適切な（正常の 100%を目標）第Ⅷ因子補充療法を考慮しますか？

回答

Barbara Konkle, MD

University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, USA

軽症血友病の特徴は自然出血ではなく外傷後出血であり、上述の症状は、軽症血友病に矛盾しないと言えます。確定診断には、フォンヴィレブランド病（VWD）を除外するための検査データが必要です。第Ⅷ因子レベルが低い全ての患者において、VWDの除外をすべきです。第Ⅷ因子はフォンヴィレブランド因子（VWF）に結合し、安定化します。それでVWFが低下すると第Ⅷ因子も低下します。軽症血友病もVWDも通常デスマプレッシン（DDAVP）の治療が有効ですが、重症の出血や大手術では違う治療アプローチになるかも知れません。さらに、VWDの遺伝形式は古典的な血友病とは違うので、正確な診断には遺伝カウンセリングや家族の検査も重要になります。まれに、VWDのあるサブタイプにより第Ⅷ因子レベルが低い患者があり、それは第Ⅷ因子の結合部位の変異によるものです（VWD2N, Normandy）。；これはDDAVP治療に反応しません。文献では第Ⅷ因

子と第Ⅴ因子両方の欠乏もあります。さらに、臨床経過や検査結果解析より第Ⅷ因子インヒビターの除外もしたいと思います。

血友病の保因者の第Ⅷ因子レベルは非常に様々で、血友病として矛盾しない症状を起こすような低いレベルになることもしばしばです。女性では X 染色体上の遺伝子発現が細胞に起きますが、それぞれの遺伝子の一つのコピーのみが発現します (Lyon 仮説)。それぞれの細胞内でどの遺伝子が発現するかは無作為です。それで一つの遺伝子は機能し、もう一つは機能しない女性の第Ⅷ因子レベルは、こういった現象の総和であるので多様になるのかも知れません。軽症血友病の症状を起こし得る低い因子レベルの女性は、よく無症候性保因者と呼ばれます。

血友病 A も B も新たな遺伝子変異がしばしばあります。これは母系の胚において起こるのが一般的ですが、特に血友病では第Ⅷ因子の逆位による変異で起こり、そのほとんどは専ら保因者の父親の配偶子形成の間に起こると、Rossiter らは報告しています[1]。多くの新たな保因者は、その女性が血友病の男児を産むまでは明らかにはならないでしょう。家族歴はないですが、最も有名な血友病の保因者はヴィクトリア女王です。彼女が出血の症状があったかどうかは分かっていません。しかし、血友病の新たな保因者が軽症血友病と矛盾しない症状を起こすほどの因子レベルである可能性は十分あります。血友病保因者の出血について詳しい情報は、*Hemophilia* の Greer や Walker の章“血友病保因者の出血” (Forbes, Aledort, and Madhok 編, Chapman and Hall, 1997) を参照して下さい[2]。

インヒビターのない軽症血友病で第Ⅷ因子輸注が有効な場合、術前・術後の第Ⅷ因子補充療法を行うことで手術も安全に行うことができます。血友病患者の大手術は常に、血友病診療に経験豊富な医師のもと、また第Ⅷ因子レベルが測定でき必要であれば緊急体制が取れる施設で行われるべきです。

参考文献

- 1 Rossiter JP, Yong M, Kimberland ML, Hutter P, Ketterling RP, Gitschier J et al. Factor VIII gene inversions causing severe hemophilia A originate almost exclusively in male germ cells. *Hum Mol Genet* 1994; 3(7): 1035-7.
- 2 Greer IA, Walker ID. Bleeding in the Hemophilia Carrier. In: Forbes CD, Aledort LM, and Madhot R (eds.), *Hemophilia*. London: Chapman and Hall, 1997.

MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing.

血友病患者の深部静脈血栓症 に対する抗凝固療法

訳：広島大学病院輸血部 齊藤 誠司

質問 症例

質問 あなたは血友病患者が深部静脈血栓症（DVT）を発症したらどのように治療しますか？

症例1 DVTの既往がある高齢の中等症血友病B患者（第Ⅸ因子活性2%）がいます。経口の抗凝固薬の適応はありますか？ もしあるとすれば、INRのレベルはどれくらいが推奨されますか？

症例2 この質問は周術期（交通事故によって生じた腹部外傷に対する手術）に肺塞栓症を起こした重症血友病A患者に関するものです。彼の第Ⅷ因子活性レベルはある時点では150%まで達していました。その患者はまたヘテロの第Ⅴ因子Leidenが見つかっています。他の部位にはDVTの所見は何も認めませんでした。あなたはその患者に抗凝固療法を行い帰宅させますか？ またどれくらいの期間、抗凝固療法を継続しますか？ 抗凝固療法を続ける間、どれくらい積極的に第Ⅷ因子欠乏に対し治療しますか？

回答

German A Marvet, MD.

University Hospital Basel, Basel, Switzerland

静脈血栓症は血友病患者では稀な疾患です。もしいくつかの危険因子が重なれば起こる可能性はあります。特別な状況というのは、主に濃縮凝固因子製剤を輸注している小児で起こる中心静脈カテーテル関連の血栓症です。最近発表された報告によると、419例のカテーテル留置患者において平均11%、45例でカテーテル関連の血栓症が起こったとされています。興味深いことに、整形外科手術を行った血友病患者では大量の凝固因子補充を行うにも関わらず、DVTは非常に稀です。しかしながら、高純化血漿由来もしくは遺伝子組換え第Ⅸ因子製剤の代わりに、プロトロンビン複合体濃縮製剤を使用された血友病B患者では、DVTのリスクはかなり高い可能性があります。

高齢の中等症血友病B患者におけるDVTで、どの危険因子が関与しているかはわかり

ません。いずれにしても血友病 B 患者では、ビタミン K 拮抗薬は使用しないようにしています。第 IX 因子活性が 1 % 未満になり、さらにその他のビタミン K 依存性凝固因子が 20 - 30% に減少すると、出血の危険性は高くなります。そのようなわけで私は、急性期の静脈血栓症に対しては未分化ヘパリンか低分子ヘパリンで治療します。出血箇所が存在する場合には（例えば手術後）、第 IX 因子の補充療法は継続します。10 - 14 日後に、第 IX 因子補充と平行して、ヘパリンを減量していくことは可能と考えます。可能であれば、他の血栓症の危険因子（例えばうっ血、静脈圧迫）は取り除くべきです。低分子ヘパリンは約 6 週間、予防量で投与していきます。その後は、DVT の再発を防ぐために、第 IX 因子活性は低いレベルに保つのが良いと思われまます。

回 答

Sam Schulman, MD.

Hamilton Health Sciences - General Hospital, Hamilton, Ontario, Canada

2 番目の症例は、相反する 2 つの生命に危険を及ぼす可能性のある状況になったときの難問であることは明らかでしょう。第 VIII 因子の補充療法を中止することで理論上、重症血友病患者における静脈血栓症の拡大や進展の危険性を抑えるには十分だと思われまますが、その場合線溶系の問題に対処しないとイケません。これは症例によるかもしれまませんが、この二つの病気がお互いにどの程度上手く均衡を保っているかわかりません。さらに、患者は外傷と大手術の術後です。そのようなわけで患者を凝固因子補充療法なしで帰宅させてしまうのはとても危険でしょう。

私は両側の人工膝関節全置換術を受けたフォンヴィルブランド病患者で、広範囲の肺塞栓症を合併した患者を経験しました。この患者では凝固因子補充療法（第 VIII 因子 / フォンヴィルブランド因子複合濃縮製剤をポーラス輸注）を継続しながら、抗凝固薬にて治療しました。凝固因子補充は出血をコントロールできる最小限の量で行いました。術後の第 VIII 因子活性は 50 - 60% で十分で、3 日ごとに 10% ずつ下げていくことができます。しかし、抗凝固療法中はより慎重になり、おそらく第 VIII 因子活性を下げる間隔を 2 倍にする必要があります。活性値 20% の維持量に到達したら、少なくとも抗凝固療法が終了するまでは、2 日間ごと 20 IU/kg のワンショット静注による予防的定期輸注に切り替えるのがよいでしょう。私は APTT を正常上限値の 1.5 - 2 倍（少し控えめでありますが）の延長を目標に、未分化ヘパリンの静脈内投与によるヘパリン化を 5 日間行うでしょう。二次予防として、私はワーファリンよりむしろ 40mg もしくは 5000 単位の低分子ヘパリンを、1 日 1 回 3 ヶ月間投与するでしょう。もう一つの方法としては、上記二次予防を 1 ヶ月だけ行い、そこから第 VIII 因子補充を減量していく方法です。3 つ目の代替法は、二次予防の必要性をなくすために下大静脈フィルターを挿入することですが、肺塞栓に対する最初の治療は必要です。

参考文献

- 1 Franchini M. Thrombotic complications in patients with hereditary bleeding disorders. *Thromb Haemost* 2004; 92(2): 298-304.

訳者ワンポイントメモ

第V因子Leiden：凝固第V因子の一種の多型で、506番目のアルギニンがグルタミンへ変異した第V因子変異分子（R506Q）です。正常の第V因子と同等の凝固活性がありますが、プロテインC／プロテインS凝固制御系に抵抗性になって、必要以上に凝固系が進行し血栓形成傾向が強くなります。北欧系の人々の約10%弱がこの多型を持ち、血栓症患者の20-60%がこの遺伝子を持っているという調査結果が出ています。黒人やアジア人はこの多型は持っていません。

血友病患者では静脈血栓症や動脈硬化など血管系の疾患は、健常人と比較して起こりにくいと報告されています。しかし、軽症患者や糖尿病・高脂血症など生活習慣病を合併している患者ではそのリスクは少なからずあると考え、健常人と同様に対処すべきです。

ある報告では、40歳の軽症血友病A患者で、長時間のフライト後に左足のDVTを発症し、第Ⅷ因子輸注増量と低分子ヘパリン175単位/kg/日による6週間の抗凝固療法を施行し改善した例がありました。この症例では出血の合併もなく、良好な経過であったことから、血友病患者におけるDVTの治療には低分子ヘパリンの使用が適しているとの結論でした。

小児患者における中心静脈カテーテル関連血栓症の報告は多く、80%の患者で何らかの血栓症を来す可能性があります。カテーテルを3年以上留置した場合には、年1回の画像検査によるスクリーニングを推奨しています。

MEMO

MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing.

血友病患者における 弁膜症に対する抗凝固療法

訳：広島大学病院輸血部 齊藤 誠司

質問 症例

我々は房室弁逆流を合併した重症の大動脈弁閉鎖不全のある、42歳の軽症血友病A患者（第Ⅷ因子活性20%）を治療しています。大動脈弁置換術を予定しています。我々の質問ですが、生体弁と人工弁どちらを使用すべきでしょうか？ 患者の年齢を考慮すると、生体弁では将来再置換が必要になるでしょう。しかし人工弁では、既に先天性の出血傾向がある患者に生涯通じての抗凝固療法が必要となるでしょう。もし人工弁を選択した場合、どのぐらいのPT国際標準化比率（INR）の範囲を推奨しますか？

回答

Jørgen Ingerslev, MD
University Hospital Skejby, Aarhus, Denmark

提示された質問に回答するのはとても難しいことです。私自身、個人的に人工弁置換した血友病患者を経験したことがありませんので、文献を検索すると2つの症例が私の手助けをしてくれました。1例目は、大動脈弁と僧帽弁の両方の置換術を行った重症血友病A患者に関する症例報告です[1]。要約には経口の抗凝固薬の継続投与については述べられていませんでした。2例目は、大動脈弁置換術を行った中等症血友病A患者に関する症例報告です[2]。この症例では、医師は“部分トロンボプラスチン時間の延長があるため”術後のクマリン療法は見合わせました。これら2つの報告では質問に対する回答になっていませんが、最近第Ⅷ因子補充療法を行うことで、血友病患者においてこういった大きな外科手術を首尾よく行うことができることを示しています。術中の血栓症予防に対して、他の患者と同様にヘパリンの使用を勧めており、そのモニタリングも同様に行うことができます。活性化トロンビン時間や他の不活性化凝固検査を行うために、体外循環中のヘパリン量は非血友病患者の時よりも少ない必要量にすることが重要です。人工弁の選択に関しては容易ではありません。我々の病院ならば、私はたぶん術後の血栓症／出血のバランスの問題に重点を置き、生体弁を選択するでしょう。この分野の経験は非常に限られているため、術後INR値の設定は確固たるエビデンスに基づくことはできず、むしろ主観的な基準になります。軽症血友病患者は急性心筋梗塞で死亡する可能性がありますし、軽症

血友病患者がその他の血栓症を発症しないという保証はありません。そのようなわけで術後の抗凝固療法は推奨されますが、至適な治療レベルというのはわかっていません。中枢神経系や他の部位の重篤な出血など不都合な過剰出血のリスクをしっかりと考慮しながら判断すべきです。私は初回のINR値を2.0前後にするのがよいと思いますが、もし出血が問題となったならより低い値に調整すべきです。

参考文献

- 1 Meagher PD, Rickard KA, Richards JG, Baird DK. Aortic and mitral valve replacement in a patient with severe hemophilia A. *Aust N Z J Med* 1981; 11(1): 76-9.
- 2 Krawietz W, Loracher C, Struck E, Schlimok G, Falk H. Surgical aortic valve replacement for acute Streptococcus Viridans endocarditis with simultaneous moderate hemophilia A. *Z Kardiol* 1988; 77(7): 470-3.

訳者ワンポイントメモ

2009年の*Haemophilia*には、血友病患者における心臓外科手術例6例の報告がありました。このうち4例で弁置換術を行い、術中はヘパリンを使用し、モニタリングは活性化全血凝固時間（activated whole blood coagulation time: ACT）にて行っていました。2例で生体弁を使用していました。また術後の血栓症予防にはフラグミン5000-7500 IUを6～12週間投与しました。出血による再手術やインヒビターの出現もなく、健常人と同様に手術が可能との結論でした。

本院での経験では、凝固因子補充療法（ボラス投与）を行い体外循環前に第Ⅷ因子を100%にしましたが、体外循環離脱後には20%以下に低下し、プロタミン投与してもAPTTが改善されませんでした。そのため再び同量ボラス投与を行って止血を行いました。第Ⅷ因子低下の原因として、①回路内での失活、②回路内液の補充による希釈性凝固障害、などが考えられます。症例によって違うかも知れませんが、このような例があると、やはり術中のモニタリングは必須と思われる。

MEMO

血友病患者における 心房細動に対する抗凝固療法

訳：広島大学病院輸血部 齊藤 誠司

質問 症例

23歳の血友病A（第Ⅷ因子活性4%）患者が心房細動（AF）を合併している場合、血栓症を予防するために何を選択しますか？：抗凝固療法あるいは抗血小板療法？

回答

Bribit Brand, MD.
University Hospital, Zurich, Switzerland

血友病患者では静脈血栓や動脈血栓は稀にしか起こりませんが、この問題は近年注目されてきています。最近血友病患者におけるカテーテル非関連静脈血栓症の報告全症例を、Girolamiらが注意深く評価しました[1]。彼らは最も頻度の高い危険因子として、FEIBA（ファイバ：活性化プロトロンビン複合体製剤）またはrFⅧa（ノボセブン：遺伝子組み換え型活性化第Ⅷ因子製剤）の使用としています。また彼らは、心筋梗塞や他の動脈血栓の全42症例に関する分析を報告しました[2]。抗血栓療法に関して一般的な推奨をしている文献は一つもありません。この分野に関する経験はほとんどなく、治療は個別化されなければなりません。

非血友病患者のAFでは、ワーファリンによる抗凝固療法が梗塞を予防する確固たるデータは出ています[3, 4]。ワーファリンが禁忌の場合には、アスピリンや他の抗血小板薬でも効果がありますが、ワーファリンよりは劣っています。血友病患者では凝固因子補充との関連性から抗凝固療法はより慎重に、通常は短期間で治療すると報告されています。

これらの点を考慮して私は血友病患者では、血栓性塞栓を防ぐために第一の目標として、AFを洞調律に戻すことを提案します。個人的にはワーファリンや直接的なトロンビン阻害薬による抗凝固よりも、アスピリンの方を好んで用います。ビタミンK阻害薬が安全でしかも有効であることを予測するには非常に多様な面があります。文献でのデータが不足していますので、治療はそれぞれ異なり、注意深く観察していかないとはいけません。

AFは50歳未満では稀な疾患です。前向き試験では、無治療患者における脳卒中の発症率は、年間約4.5%とされています。確かにこの試験の対象者のほとんどは50歳以上です。AFを合併した人の脳卒中は、心原性の塞栓が原因で起こるとわかっています。

AFを合併した患者の治療を決定する際に、年齢と脳卒中の危険因子（脳卒中の既往、一過性虚血発作、全身性塞栓症、左室機能の低下及び/またはうっ血性心不全、高血圧、糖尿病）を考慮しないとはいけません。抗凝固療法は、通常上記の危険因子のいずれかがあるか、もしくは弁膜性疾患の高齢者に適応となります。

他の危険因子が全くない65歳未満の人では、325mg/日のアスピリンのみの使用が推奨されます (Grade1B)。

中等症血友病Aのこの若年者ではもっと特殊な状況であり、私は以下の治療を提案します。

1. 彼の年齢でAFを引き起こしている原因を検索します。
2. 禁忌でなければ電氣的除細動が私の第一選択の治療オプションです。最初に経食道心エコーを行い、心臓内に血栓がないことを確認します。エコーで正常であれば、血友病により「既に抗凝固状態である」とみなすことができますので、抗凝固薬は使用せずに除細動を行うことを考慮します。
3. もし除細動が治療オプションでない場合、私の第二選択は325mg/日のアスピリンの投与でしょう。
4. 私はビタミンK阻害薬による抗凝固療法は、出血の危険を増大させるため推奨しません。

さらに細かい点は最近発表されたACGP (The Eighth American College of Chest Physicians Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Evidence-based guidelines. Northbrook, IL: ACGP, 2006) のガイドラインを読むとよいでしょう。これらは臨床試験から作成された唯一のガイドラインで、またそのように利用すべきでしょう。これらのガイドラインでは、ここでとりあげられたような例には当てはまらないかもしれません。

参考文献

- 1 Girolami A, Scandellari R, Zanon E, Sartori R, Girolami B. Non-catheter associated venous thrombosis in hemophilia A and B. A critical review of all reported cases. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 21(3): 279-84.
- 2 Girolami A, Ruzzon E, Fabris F, Varvarikis C, Sartori R, Girolami B. Myocardial

- infarction and other arterial occlusions in hemophilia A patients. A cardiological evaluation of all 42 cases reported in the literature. *Acta Haematol* 2006; 116(2): 120-5.
- 3 Chong JY, Mohr JP. Anticoagulation and platelet antiaggregation therapy in stroke prevention. *Curr Opin Neurol* 2005; 18(1): 53-7.
 - 4 MacKinlay N, Taper J, Renisson F, Richard K. Cardiac surgery and catheterization in patients with haemophilia. *Haemophilia* 2000; 6(2): 84-8.

訳者ワンポイントメモ

血友病患者のAFでは抗凝固療法の難しさから、AFそのものに対する治療と、AFを起こす基礎疾患の検索及びその治療が重要です。抗凝固療法を行う際には、ワーファリンの方が脳梗塞予防効果は優れていますが、ここで取り上げられているようにまずはバイアスピリンで治療を開始すべきでしょう。70歳以上ではワーファリンを用いる場合にはPT-INRは2.6を越えると重篤な出血性合併症が増加することから、1.6-2.5を目標にコントロールします。出血リスクの高い血友病患者では1.5-2を目標にコントロールするのが良いと思われます。

血友病における抗凝固療法の問題点は、治療中に出血を来した際に適切な対応を行わないと重篤化することです。通常は製剤輸注にて速やかに止血できる病変でも、大きな血腫を作ったり、再出血してしまうことが問題です。出血を起こした際には一時的に抗凝固薬を中止し、通常よりも注意深い止血管理を行う必要があります。

本院でも、軽症血友病Aで、高血圧、糖尿病、狭心症などの多疾患を合併し、さらにAFも合併した症例の経験があります。彼は抗凝固療法としてバイアスピリン100mgの内服を行っていましたが、経過中に右上肢の筋肉内出血から大きな血腫となり、第Ⅷ因子製剤を数日間輸注しましたが止血困難でした。そのためバイアスピリンを中止したところ止血が可能でした。狭心症の既往があることから抗凝固療法の中断はリスクが高いと考え、現在はワーファリンによる抗凝固療法に変更し、PT-INRは1.5-2となるようコントロールしています。出血を起こしたらワーファリンを一時中断し、第Ⅷ因子製剤輸注にて対処しています。

MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing.

血友病患者における心臓カテーテル検査

訳：広島大学病院輸血部 齊藤 誠司

質問 症例

第Ⅷ因子活性5%，45歳の血友病患者が，左室前下行動脈の近位部90%狭窄を伴う不安定狭心症を合併しています。ステント留置による血管形成が必要であり，そのためにヘパリン化が必要となるでしょう。また処置後にはabciximab（ReoPro[®]）のような抗血小板剤が必要になるかも知れません。処置中に第Ⅷ因子の輸注が必要でしょうか？ヘパリン化を行うべきでしょうか，また未分化ヘパリンか低分子ヘパリンのどちらが良いでしょうか？大腿部のシースをはずす際には第Ⅷ因子の輸注が必要でしょうか？

回答

Craig M. Kessler, MD.

Georgetown University Medical Center, Washington, DC, USA

これは血友病と冠動脈疾患を合併した患者において，よくある問題です。こういった患者では，血管形成術やステント留置を行う際には，最初から第Ⅷ因子活性が100%まで上がるように補充療法を行う必要があり，abciximabとヘパリンは使用すべきだと考えます。この方法でこの患者の出血のリスクは，正常な凝固能を持つ他の患者と同じになります。大腿動脈部位のシースをはずす際にも私は，第Ⅷ因子活性を正常の50%以上になるよう補充療法を確実に行うでしょう。その後出血が起これなければ，患者に補充療法は必要ないと思います。

このような状況で用いるヘパリンの種類として，血管形成術後の良好な開通率に関連していることより，私は低分子ヘパリンを選びます。第Ⅷ因子活性レベルが正常な血液凝固能を保つに十分である限り，私はこの患者を他の患者と全く同じように治療をするでしょう。

血友病と心室中隔欠損修復術

訳：広島大学病院輸血部 藤井 輝久

質問 症例

重症血友病Aで心室中隔欠損（VSD）修復術のような選択的心臓手術を行う患者での標準的なプロトコルは何でしょうか？

回答

Margaret Rgni, MD

University of Pittsburgh Physicians, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

重症血友病A患者におけるVSD修復術の“標準的プロトコル”はたぶんありません。文献のレビューでもこのことにほとんど付け加えることがありません[1-7]。しかし、いくつか注意すべきポイントがありそうです。それらを3つのカテゴリーに分けることができました：(1) 手術アプローチ（体外循環バイパスを用いるかどうか）、(2) 手術手技（弁修復を含めるかどうか）、(3) 術後の手技（ドレナージを抜くかどうか）。

一般的な2つのポイントは以下のとおりです；術前に第Ⅷ因子のピークレベルが100%になっていることをチェックすることが重要であり、また血友病性膝関節症の痛みに対して患者に使用される非ステロイド性抗炎症剤（NSAIDs）を中断することも重要です。周術期の標準的な第Ⅷ因子輸注量ですが、最初胸骨切開前に100%の第Ⅷ因子レベルになるように投与し、その後は50%となるよう24時間までは8時間おき、その後は12時間おきに14日間、その後1日1回を7日間で計3週間行います。活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）と第Ⅷ因子をできれば nadir（次の輸注直前）でモニターすることが、出血を未然に防ぐことの手助けになるでしょう。

手術アプローチ

VSD 修復術を、皮膚切開とロボット技術を利用した閉鎖術で行い最小限の侵襲で行うかどうか、またヘパリンを使用した体外循環バイパスにするかどうか、が重要になります。後者を予定する場合、アプロチニンやトラネキサム酸などの抗線溶剤を術中に維持するよう推奨する人もいます。血友病においてコントロールスタディを行っていないので、抗線溶剤が必要かどうかはまだ確定していません。しかし、少なくとも5つのランダム化された二重盲臨床試験の結果、抗線溶剤は血友病でない患者での出血量を減らすことが示されました。重症疾患の合併例を含めた血友病患者における数少ない症例報告ですが、凝固因

子の補充のみでも VSD 修復術には十分であったことも覚えておくことも大切です。

手術手技

手術プランの中で弁修復も行うのであれば、抗凝固を必要とする人工弁より組織弁を用いることが大切です。後者のリスクとして、出血性疾患に抗凝固を始めるか否かは標準化されていないことがあります。血友病でない患者における目標 PT-INR は 3 かそれ以上ですが、一方で血友病患者の場合 1.5-2.0 でも血栓症予防に十分で、出血を助長させることもないのかは、分かっていません。

術後の手技

中隔欠損や弁修復術の分野では重要性は低いように見えますが、ドレーンや胸腔チューブの抜去やドレーン挿入時に血腫を形成させるために凝固因子を補充することは重要です。これは外来で行うような場合では特に重要になります。凝固因子レベルを 50-100% に上昇させて、ドレーン抜去が適当でしょう。

参考文献

- 1 MacKinlay N, Taper J, Renisson F, Rickard K. Cardiac surgery and catheterization in patients with haemophilia. *Haemophilia* 2000; 6(2): 84-8.
- 2 Ghosh K, Madkaurkar M, Jijina F, Gandhi S, Shetty S, Mohanty D. Open heart surgery with mitral valve replacement-ordeal of an undiagnosed haemophilia patient. *Clin Lab Haematol* 2003; 25(2): 131-3.
- 3 Ghosh K, Shetty S. Anticoagulant in haemophilic patients with prosthetic valve replacement. *Haemophilia* 2004; 10(6): 743.
- 4 Nomura K, Nakamura Y, Yamaguchi M, Yamamoto K, Hanada R. Perioperative management of ventricular septal defect and right coronary cusp prolapse in a patients with hemophilia A. *Kyobu Geka* 1994; 47(13): 1071-4.
- 5 Boilletot A, De Greeter B, Wiesel ML, Kieny MT, Bopp P, Hemmendinger S, et al. Surgical correction of intraventricular communication with pulmonary stenosis in a hemophiliac. *Arch Fr Pediatr* 1983; 40(7): 571-3.
- 6 Moritz A, Ozaslan F, Dogan S, Abdel-Rahman U, Aybek T, Wimmer-Greinecker G. Closure of atrial and ventricular septal defects should be performed by the surgeon. *J interv Cardiol* 2005; 18(6): 523-7.
- 7 Aris A, Pisciotta AV, Husey CV, Gale H, Lepley D. Open-heart surgery in von Willebrand's disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 69(2): 183-7.

訳者ワンポイントメモ

心臓の手術で体外循環を行う場合、回路内の凝血を防ぐために通常ヘパリンを
用います。そのため非血友病患者でもこの間は出血傾向となり、プロタミンでヘ
パリンを中和するものの、体外循環が終わった直後血管縫合部から出血（いわゆ
るoozing）が起こることがあります。

体外循環中はヘパリンで出血傾向にさせるため、術中持続輸注を行うかボーラ
ス輸注を行うかは議論の分かれるところです。体外循環の回路の中で凝固因子活
性が失活することや希釈性凝固障害を起こす可能性が高いので、記述のように、
モニターしながらボーラス輸注を行う方がよいかも知れません。

『血友病患者における弁膜症に対する抗凝固療法』のワンポイントメモにもあ
りますが、本院では以前、以下のように凝固因子を輸注して心臓手術の周術期止
血管理を行いました。

1. 術直前に凝固因子活性レベル100%を目標にボーラス輸注。
2. 体外循環終了時、APTTと第Ⅷ因子レベルを測定。術直前の値に戻っていた
ため再び凝固因子活性レベル100%を目標にボーラス輸注。
3. ボーラス輸注後は持続輸注に変更し、術後1週間施行。その間に胸腔ドレー
ンは抜去。
4. その後は、週3回予防的定期投与を退院まで施行。

MEMO

血友病患者における近視レーザー手術

訳：広島大学病院輸血部 藤井 輝久

質問 症例

近視矯正のためにレーザー手術を受ける重症血友病患者に対し、何かすべきことはありますか？

回答

Walter B. Greene, MD
OrthoCarolina, Charlotte, North Carolina, USA

地域の眼科専門医と話し合いましたが、レーザーを使った調節障害の手術は2通りあります。従来の視力調節障害に対する角膜切除（PRK）は、軽症の円錐角膜の患者に適しており、出血の原因にはなりません。新しい方法として、角膜を小さく切除しその切除片を用いるものです。これは角膜出血あるいは“黒目”を引き起こすリスクが少しあります。後者の方法をとられるのなら、第Ⅷ因子製剤の単回輸注が勧められます。

编者脚注

“安全”域をとるために、活性レベルを100%に近い値になるよう第Ⅷ因子製剤を輸注することを勧める臨床医もいます。目はとても大切なものと考えられますので、もし患者にそれを行わなければ、予見できない手術の合併症により患者の視力を危うくすることもあり得ます。

訳者ワンポイントメモ

角膜は血管に乏しい組織なので、一般に出血することは稀と考えられます。しかし《編者脚注》にもありますように、手術前に凝固因子製剤の補充は行った方がよいと思います。

近視の治療として、レーザー手術は現在日本では保険収載されていませんが、2000年にレーシック手術（Laser in Situ Keratomileusis）として認可されており、専門のクリニックで行うことができます。しかし、2008年にその手術を受けた患者に角膜炎などの感染症が発生し、手術を行ったクリニックが行政から業務停止命令を受けたことは記憶に新しいところです。

MEMO

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

血友病とスキューバダイビング

訳：広島大学病院輸血部 藤井 輝久

質問 症例

質問 私たちは血友病患者がスキューバダイビングするのを憂慮すべきでしょうか？

症例 私はスキューバダイビングに参加している血友病患者を何人か診ています。現在私は彼らに、ダイブ前に予防輸注することを勧めています。もっと何かすべきでしょうか？

回答

Craig M. Kessler, MD

Georgetown University Medical Center, Washington, DC, USA

出血傾向のある者において、スキューバダイビングの安全性に関するデータはありません。；しかし、医原性に血小板の質的異常を起こしている患者では、自然出血のリスクが高まりスキューバダイビングで死亡した、とする最近の報告があります。このことは、血友病患者に対しても当てはめられることができると私は信じています。もともとダイバーは肺への自然出血が起こりえます[1]。さらに不確かな報告ですが、脊髄への自然出血もあります[2]。上記のものは、スキューバダイビングにより大量の静脈瘤出血を起こしたとする報告で、アスピリンを服用していれば健常者でも出血しやすくなることを例示しています[3]。

自然出血との因果関係ですが、ダイビングの深さに比例して圧力が変化することにより起こると考えられます。胸腔内圧は周囲の圧力と同じになり、体のその部位の血流に圧が加わり自然出血を引き起こします。アスピリンの使用のみでも出血の可能性が見られるようであれば、私は血友病患者や他の凝固因子異常症の患者は自然出血のリスクが高くなるかも知れないと信じます。もし血友病患者がダイブをするを選ぶのであれば、予防的に補充療法を行うというあなたの決定に私の意見も一致します。；しかしデータからすると、もし彼らが血小板機能に影響を与える抗炎症剤を内服している場合にはリスクが高くなるかも知れません。血友病患者には、ダイビングの深さに比例して自然出血のリスクが高くなることを教育すべきです。全ての出血のリスクには、ダイビング中の外傷による出血（例：珊瑚での切り傷）といった特有のリスクも含まれます。

参考文献

- 1 Boussuges A, Pinet C, Thomas P, Bergmann E, Sainty JM, Vervloet D. Haemoptysis after breath-hold diving. *Eur Respir J* 1999; 13(3): 697-9.
- 2 Hida K, Iwasaki Y, Akino M. Spontaneous spinal hemorrhage during scuba diving. Case illustration. *J Neurosurg* 2002; 96(Suppl 3): 351.
- 3 Nguyen MH, Ernsting KS, Proctor DD. Massive variceal bleeding caused by scuba diving. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(12): 3677-8.

訳者ワンポイントメモ

血友病に最適なスポーツとして水泳が広く知られていますが、スキューバダイビングはDr Kesslerのコメント通り注意が必要なようです。

訳者が、血友病患者に勧められないと考えられるスポーツは以下のものがあります。

- ▶ サッカー、ラグビー、アメリカンフットボール、ボクシング、レスリング、柔道、空手、スカイダイビング、野球（ピッチャー）

格闘技や、健常者でも足や肘に故障を起こすような競技は避けるべきですが、予備的な凝固因子補充を上手に行えば、上記のスポーツも可能かも知れません。バレーボールやバスケットボールなどジャンプするスポーツやテニスやバトミントンなどターンが多いスポーツは、足関節を痛める可能性があるため、十分な注意と事前の補充療法が必要でしょう。

MEMO

血友病と理学療法

訳：東京大学医学部附属病院リハビリテーション部 後藤 美和

質問 症例

私は血友病センターに勤務する理学療法士です。私たちは筋力トレーニングを目的とした患者に指導する安全な運動についてもっと知りたいと考えています。すでに拘縮がある場合の安全な方法とはどのような運動でしょうか？ また、出血がない時の痛みに対して超音波などの電気器具は安全に使用できますか？

回答

Sam Schulman, MD, PhD

Hamilton Health Sciences-General Hospital, Hamilton, Ontario, Canada

どんな運動であっても基本的に注意深く始めて徐々に進めていくこと、拘縮があればなおさらです。一般的に運動時間を短くし1日のうちに何回か繰り返す方法がよいでしょう。患者の運動を補助する簡単な道具として、セラバンド（Thera-band®；The Hygenic Corporation, USA）のようなラバーバンドがあります。それは上下肢の両方に対する運動療法に簡単に使用することが出来ます。もし負荷量を調節する必要がある場合にはウェイトバンド等も使用できますが、これらは少し高価です。痛みに対して最も有用と私達が考えている電気器具は、経皮的電気神経刺激（TENS）です。いくつかの国では、超音波や短周波が同じ目的で使用されるといわれています。しかし、私達は大きな筋肉内血腫の再吸収を促進する目的でのみ超音波を使用しています。急性疼痛にはコールドパックが有用である一方、慢性疼痛には温める方が良いでしょう。また、拘縮のある四肢の筋力トレーニングを開始するときは特にそうです。理想的には、関節の負荷を最小限にして組織の柔軟性を高めるので、37度までの温水プールから始めます。

血友病の筋骨格系の合併症に対する理学療法に必要な情報が全て1冊の本で分かります[1]。

筋力トレーニングを目的とした患者に指導する安全な運動

これについてはもっと具体的な情報がないとお答えすることが難しいです。基本的に全ての患者において、治療前にリスクや禁忌となるものはないか確認するために、自覚的な検査と理学的な検査による十分な評価が不可欠です。*Physiotherapy management of Hemophilia* の第1章には、その評価プロセスの概要が記されています[2]。これに従って、患者の機能に応じたプログラムが決定できます。一般的に荷重練習は、特に関節症を有する患者においては注意して開始する必要があります。全ての治療プログラムは患者ごとに作成されます。

拘縮が存在する場合の安全な運動

繰り返しますが、注意深く徹底した評価が治療管理の鍵となります。拘縮の重症度の判断や理学療法前の凝固因子補充療法、最終域感（軟部組織なのか骨性なのか）を判断することが重要です。骨性の最終域感であれば、理学療法効果はほとんどないでしょう。そして他の要因にも熟慮する必要があるでしょう。*Haemophilia* の関節拘縮の章をさらに読むと役立つでしょう[3]。

電気器具

血友病患者の理学療法では、短周波や干渉波衝撃の超音波やTENSが良く用いられます。理学療法の本に血友病における電気療法のよい章があります[2]。

参考文献

- 1 Rodriguez-Merchan EC, Goddard NJ, Lee CA. *Musculoskeletal Aspects of Hemophilia*. Oxford: Blackwell Science Ltd, 2000.
- 2 Buzzard B, Beeton K. *Physiotherapy Management of Haemophilia*. Oxford: Blackwell Science Ltd, 2000.
- 3 Rodriguez-Merchan EC. Therapeutic options in the management of articular contractures in haemophiliacs. *Haemophilia* 1995; 5 (Suppl 1) :5-9.

訳者ワンポイントメモ

筋力トレーニングは、関節症のない方であっても出血状況や身体機能の評価のもと、個別のプログラムを立案することが望ましいです。拘縮があったとしても、疼痛が生じない運動方向や運動方法を選択し、指導することで多くは対処が可能です。

筋力（パワー）や筋の協調性（バランス）は、日常的に繰り返される荷重刺激や関節運動から関節を保護する重要な役割を果たします。関節症の重症度と筋力は密接な関係にありますので、対象とする筋肉の筋力を強化し、関節の支持能を高めていくことが必要です。また、水中歩行は浮力により荷重関節への負荷が軽減され、水の抵抗が筋力強化としても有効です。

運動頻度や運動強度の制御については、出血が生じないことを確認しながら漸増していくことが不可欠です。プログラム立案にはいかに対象者の生活の中にトレーニングをとりこみ継続させるかがポイントとなります。

MEMO

MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing.

血友病とC型肝炎の治療

訳：広島大学病院輸血部 藤井 輝久

質問 症例

軽症血友病 A（第Ⅷ因子活性 12%）と C 型肝炎のある患者に対し、インターフェロンの治療をするべきでしょうか？ 症状はありませんが 15 年以上その患者のトランスアミナーゼは高値です。彼は 10 年以上第Ⅷ因子製剤の補充を受けていません。我々は最近ウイルスのスクリーニング検査を行い、HCV 陽性であることが分かりました。

回答

German A. Marbet, MD
University Hospital Basel, Basel, Switzerland

軽症血友病 A で検査上慢性 C 型肝炎と見なされる患者（トランスアミナーゼ高値、免疫酵素アッセイにて抗 HCV 抗体陽性及び定性的 PCR による HCV RNA 検査で陽性）では、2 種類あるペグ化 α インターフェロンとリバビリン併用療法についてさらに詳しく評価すべきだと私は考えます。

定量的 HCV RNA や HCV 遺伝子型の検査により、持続的に治療に反応する可能性についての情報が分かりますし、治療のフォローアップにも必要です。慢性 C 型肝炎の患者のほとんどは、適切な治療決定のために肝生検が必要になります。肝組織で炎症や線維化の程度が分かりますし、不名誉だとして隠しているアルコール依存症や他の病理学的状態も見つけることができるかも知れません。

出血のリスクが高いため、血友病患者に肝生検を行うことはよくためられます。しかし、Stieltjes らが 2004 年 *British Journal of Hematology* に報告した最近の論文では、C 型肝炎ウイルス感染症の成人血友病患者や他の先天性出血性疾患の患者において、経内頸静脈的肝生検に成功（69 名で 88 回の経内頸静脈的肝生検）しています[1]。その著者らにより、少数例の血友病患者での肝生検の初期の報告も引用されています。肝生検前後で患者には、適切な凝固因子補充療法が必要となります。Stieltjes らはそれぞれ重症血友病 A では約 40 IU/kg、重症血友病 B では約 60 IU/kg を生検前に、生検後は 24-48 時間まで適量で補充療法を行いました。2001 年の *Haemophilia* に Makris らによる肝炎に関するガイドラインのレジメンもあります[2]。

この軽症血友病 A 患者の場合、私なら第Ⅷ因子のインヒビターを最初に除外した上で、

0.3 µg/kg のデスマプレッシン静注の効果をテストするでしょう。もし第Ⅷ因子が80%以上に上昇するのであれば、生検前と生検後12時間と24時間にデスマプレッシンを投与します。上昇が少ない場合には、第Ⅷ因子が80-100%になるよう生検前に第Ⅷ因子製剤の輸注が必要となります。デスマプレッシンでも第Ⅷ因子製剤(20 IU/kg)でも12時間目と24時間目に再投与します。生検後は、臨床モニタリングや第Ⅷ因子製剤によるコントロールのために、少なくとも24時間は入院しておきます。

終わりに、ペグ化αインターフェロンとリバビリンでの治療の決定には以下のことに関係します。

- (a) 組織学に基づいた(炎症や線維化)治療適応
- (b) 禁忌がないこと
- (c) 説明と同意
- (d) 治療レジメンや必要な管理(臨床状況と血液検査)を遵守できること

Stieltjes らによると、生検を行うことができた例の37%で、組織学的変化がなかったかあっても軽度であったことは注目に値するでしょう。これらの患者では、治療は開始せず定期的な臨床のフォローアップが推奨されるでしょう。

回答

Sam Schulman, MD

Hamilton Health Sciences-General Hospital, Hamilton, Ontario, Canada

C型肝炎患者の多くは、数十年間何の合併症もなく慢性感染の状態です。また一方で、肝硬変に進行した患者や残念なことに中には肝癌にまで進行した患者がいます。後者では治療は稀です。

治療方針は国・地域、その使える医療資源により様々ですが、経済的余裕があれば、私は患者に慢性感染症を断ち切る可能性のある治療を勧めるでしょう。

最初のステップは、トランスアミナーゼの上昇が本当にC型肝炎によるものか確かめることです。それには、C型肝炎のRNAのPCR検査を施行すべきで、陽性なら治療するのが正当でしょう。さらに、ウイルスの遺伝子型検査も非常に有用です。遺伝子型が2または3の患者では、併用療法は6ヶ月しか必要ありませんが、他のタイプであれば12ヶ月必要になるでしょう。ヘモクロマトーシス、ウイルソン病、糖尿病、自己免疫性肝炎などの他の肝疾患を除外すべきです。

ペガシス® かペグイントロン® どちらを選ぶのかも、一つの問題点です。リバビリン1000mg、もし体重が100kg以上であればそれ以上と併用すべきです。6ヶ月目にPCR検査を再検し陽性であれば、抗ウイルス療法を継続しても無駄でしょう。出血性疾患のある患者はこの治療中に粘膜からの出血が増えることがあります。

我々は、悪性腫瘍を疑うことがなければこのような患者に肝生検は施行しません。

参考文献

- 1 Stieltjes N, Ounnoughene N, Sava E, Paugy P, Roussel-Robert V, Rosenberg AR, et al. Interest of transjugular liver biopsy in adult patients with haemophilia or other congenital bleeding disorders infected with hepatitis C virus. *Br J Haematol* 2004; 124 (6): 769-76.
- 2 Makris M, Baglin T, Dusheiko G, Giangrande PL, Lee CA, Ludlam CA, et al. Guidelines on the diagnosis, management and prevention of hepatitis in haemophilia. *Haemophilia* 2001; 7(4): 339-45.

訳者ワンポイントメモ

インターフェロン施行前に肝生検を施行するのが推奨されていますが、血友病の場合肝生検による出血のリスクがあるために、必ずしもしなければならないことはありません。しかし肝生検施行前後に適切な凝固因子補充療法を行えば、出血のリスクは非血友病者と同等になりますので、肝生検は十分可能です。

経内頸静脈的肝生検は、出血傾向にある患者に対して選ばれる方法ですが、血友病の場合適切な凝固因子補充療法を行うことにより、標準的な方法でも出血のトラブルがなく施行できます。本院では、肝硬変や凝固因子インヒビターがない場合には、血友病患者でも肝生検をすることを勧めています。

日本ではC型肝炎ウイルスの遺伝子型は1bが多いですが、血友病患者ではあまり多くはなく、1a, 3, あるいは多種の遺伝子型が混在しているケースも見られます。これは、80年代前半までの外国から輸入された非加熱凝固因子製剤でC型肝炎に感染した人が多いからと考えられています。

MEMO

血友病と血液透析

訳：広島大学病院輸血部 藤井 輝久

質問 症例

症例1 50歳の重症血友病B，インヒビターなしの患者が25年前から糖尿病を発症しています。彼は現在腎不全がありすぐに透析が必要になるでしょう。どなたか血友病患者において透析の管理をされた経験はありますか？

症例2 重症血友病患者において，血液透析中のヘパリンによる抗凝固療法は推奨されるでしょうか？

回答

Jørgen Ingersev, MD
University Hospital Skejby, Aarhus, Denmark

1例目の患者は重症の血友病で，糖尿病による血管性合併症で大変劇的な結果を招いていると言えます。腹膜透析を選択することが解決に繋がるかも知れません。なぜなら，この方法だとヘパリンは必要ありませんし，透析時に補充療法を行う必要は全くないからです。この症例で血液透析が好ましいのであれば，直面する重大な問題はヘパリンが必要なことです。透析のためのシャントあるいは動静脈瘻を造成することにより，適切な血管アクセスができるようになります。後者の造成術には第Ⅸ因子製剤の補充療法が必要となるでしょう。この患者は血管性病変があることが臨床的に分かっていますので，第Ⅸ因子製剤は血栓症の合併症を避けるために注意して選択すべきです。プロトロンビン複合体製剤は避けるべきでしょう。

血液透析自体，透析回路内での血小板凝集形成を防ぐためにヘパリンが必要となるでしょうが，その必要量は経験的に培われていくものです。透析の始めにごく少量のヘパリン（500単位程度）で回路をプライミングするだけで十分かも知れません。理論的には全くヘパリンは不要ですが，この患者は劇的にフォンヴィレブランド因子レベルが上昇しているかも知れないと考えておくべきでしょう。穿刺部位からのoozingを避け，動脈側の血腫を防ぐために，透析終了時に第Ⅸ因子の補充と長時間の圧迫が必要となるでしょう。

透析中に抗凝固療法を私が推奨するかどうかですか？ 簡単な答えは“はい”です。理由としては、私は動静脈シャントや動静脈瘻に太い針を刺す前に予防的な凝固因子補充を行い、患者の凝固を正常化するでしょうから。こうすれば、この血友病患者においても非血友病患者と同じく透析回路内を抗凝固する必要があります。

訳者ワンポイントメモ

私はDr Ingersevの意見に基本的に賛成で、重症血友病の場合透析中のヘパリン化は不要だと思います。必要になるケースは、①軽症あるいは中等症の場合、②患者に血栓症の既往がある場合、と考えますが、それでもヘパリンは最小限の量でよいでしょう。血液透析時の補充療法ですが、これもDr Ingersevの意見のように、透析終了して抜針時に輸注するのが最も効果的なタイミングと思われます。

本院での血液透析の経験（血友病B）は、*Haemophilia*, 14(5): 1135-1137, 2008. に報告していますのでご参照ください。

また腹膜透析ですが、以前私たちは腹膜透析を行ったHIV合併血友病B患者の透析液に大量の第Ⅸ因子が漏れていて、第Ⅸ因子製剤の補充を行っても止血に難渋した経験をしています。

MEMO



血友病と腎性出血

訳：広島大学病院輸血部 藤井 輝久

質問 症例

腎性出血の治療に線溶阻害剤は使用できるでしょうか？

回答

Tom Abshire, MD¹ と Roshni Kulkarni, MD²*1 Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia, USA.**2 Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia;
and Michigan State University, East Lansing, Michigan, USA*

血友病における腎疾患の全体の発生率は、約35%であることが明らかになっています。ですから血尿や他の腎臓の異常は我々が考えている以上に一般的です[1]。インヒビター保有患者であろうとなかろうと、軽度の腎性出血ではたぶん水分摂取と安静が適切でしょう。

もっと重度の出血，例えば痛みを伴う場合やヘモグロビンの低下，水分摂取や安静にも関わらず出血が持続する場合には，以下の治療を考えるべきでしょう。：解剖学的問題がないか腎臓の画像診断（超音波エコー）をすること，インヒビターのない患者では凝固因子製剤，インヒビターのある患者ではバイパス製剤を輸注すること，3-5日間のステロイド投与を考慮すること。

抗線溶剤は使いづらいです。：尿路系内に血塊を作る可能性がありますので，腎性出血には最大量を用いないことです。

参考文献

- 1 Small S, Rose PE, McMillan N, Belch JJ, Rolfe EB, Forbes CD, et al. Haemophilia and the kidney: assessment after 11-year follow-up. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 285 (6355): 1609-11.

血友病性偽腫瘍の治療

訳：広島大学病院輸血部 藤井 輝久

質問

質問 血友病性偽腫瘍はどのように治療しますか？

症例

症例 低力価インヒビター（1BU）のある血友病Bの患者に、右大腿近位内側に痛みはないがゆっくと大きくなる腫瘍があり、歩行障害を起こしています。彼の右大腿のレントゲン写真で、石灰化した偽腫瘍として矛盾しない腫瘍を認めました。私は、血友病性偽腫瘍の治療に関して先生の経験を聞かせていただきたいのですが。

回答

Jørgen Ingersev, MD

University Hospital Skejby, Aarhus, Denmark

最近私たちは、同じような問題を解決したばかりです。：

インヒビターがあることが分かっていたその患者は、大腿骨骨折で骨接合術を受けた後、大腿部に血友病性偽腫瘍を作りました。トラネキサム酸 25mg/kg、6時間おきの投与と、rFVIIa（ノボセブン）を2時間おき36時間まで輸注を行い、この腫瘍を除去しました。その後rFVIIaを同量で3時間おき3日間続け、その後は4時間間隔にしていきました。私たちは、患者の傷を十分に止血することができました。術後8日目よりリハビリテーションを行いました。最終的な結果は、非常によいものでした。

この方法は、あなたも行うとよいでしょう。インヒビターのレベルは現時点で非常に少ないので（もし患者にrFVIIa投与中出血が起きたら）、高純化第IX因子製剤を患者に投与することもできます。古いタイプの第IX因子製剤をrFVIIaと同時に使用することは勧められません。なぜならこの製剤は他の様々な凝固因子を含んでおり、血栓を起こすリスクがあるからです。

訳者ワンポイントメモ

文中“古いタイプの第Ⅸ因子製剤”とは、プロトロンビン複合体製剤（プロプレックス、PPSBニチヤク）のことかと思われます。しかし日本では、このタイプの製剤はほとんど流通しておらず使用困難です。

インヒビター用製剤の活性化プロトロンビン複合体製剤（ファイバ、オートプレックス）は、rFVIIaと併用されることはあります。しかしその使用法は、どちらかの製剤で効果が弱い場合切り替える、というもので、血栓症のリスクを避けるために、同時使用は原則行いません。

プロトロンビン複合体製剤、活性化プロトロンビン複合体製剤共に第Ⅸ因子が含まれていますので、インヒビター保有血友病B患者に使用する際には、アナフィラキシー反応やインヒビター値の上昇（anamnestic response）が起こり得ます。十分な観察が必要になります。

MEMO

出血を繰り返すC型肝炎合併血友病

訳：広島大学病院輸血部 藤井 輝久

質問 症例

慢性C型肝炎を発症した2名の血友病患者で、出血がより頻回になりました。繰り返し第Ⅷ因子を輸注していますが、この繰り返す出血の治療（関節内血腫）に対し、肝炎が起こる前のような効果がありません。血小板数は約6万/ μL です。第Ⅷ因子インヒビターや他の凝固因子異常症は検出されていません。この症例のような経験をされた方はどなたかありますか？ 私たちは、どのようにこの患者の止血管理をすればよいのでしょうか？

回答

Margaret Ragni, MD

University of Pittsburgh Physicians, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

終末期の肝疾患と出血性疾患を合併している患者の出血の原因として、他の凝固異常が起こっている可能性があります。この症例で指摘されているように、血小板減少が最も一般的に起こる問題です。正常ではほとんどの人が血小板数6万/ μL で出血の問題を経験することはなく、出血傾向は様々な要因があり得ます（血小板機能障害や他の薬剤によるもの、解剖学的な問題（例：静脈瘤））。我々は患者が出血するのであれば、一般に毎日の凝固因子補充療法を始めます。出血がないときには予防的輸注とも考えることができます。時に服薬リストを見直し、ペニシリンや血小板機能を抑制する抗生物質などを避けることも助けになるかも知れません。デスマプレッシン（DDAVP）もまた血小板機能の改善にはよいでしょう。

回答

Sam Schulman, MD, PhD

Hamilton Health Science-General Hospital, Hamilton, Ontario, Canada.

血小板減少は脾機能亢進症を伴う肝硬変を示しているでしょう。これは後天性の血小板機能障害をよく合併します。この場合出血時間の延長を考えて検査すべきでしょう。しかしPFA-100の機器（Dade Behring）ではこのような異常をいつも感度よく拾い上げてはくれません。後天性障害の一つの原因として、血小板を被い機能を悪くさせる可能性のあるフィブリン分解産物（D-dimerなど）のクリアランス低下が挙げられます。デスマプレッ

シン (DDAVP) は後天的なリスク因子と関係なく、しばしば延長した出血時間の短縮に有効で、患者が血友病で第Ⅷ因子レベルの上昇がない場合でも、出血時間に対する有効性が保たれます。他の可能性として、肝機能悪化による線溶因子のクリアランス低下があります。そしてその場合、トラネキサム酸を他の治療と併用することが重要でしょう。

回答

Francis E. Preston, MD
Royal Hallamshire Hospital, Sheffield, UK

肝合成能の障害の証拠はありますか（例えば、血清アルブミン低値やプロトロンビン時間の延長など）？ 私たちは、血友病Aと慢性C型肝炎のある患者には第Ⅸ因子レベルが低い場合があることに対し、驚きを持って観察したことがあります。出血時には、第Ⅸ因子と第Ⅷ因子両方の製剤の使用が必要でした。

訳者ワンポイントメモ

終末期の肝疾患（肝硬変など）を合併すると、出血頻度が増えたり、製剤の効果が悪くなったりする経験は私たちもあります。血小板減少（脾機能亢進症による破壊亢進や肝からのトロンボエチン分泌低下による合成低下）、他の凝固因子活性の産生低下（特にビタミンK依存性凝固因子：Ⅱ，Ⅶ，Ⅸ，Ⅹ）が、主な原因と考えられています。Dr Prestonの経験は後者を支持するものです。

インターフェロンにても血小板減少が起こるため、インターフェロン施行中は同様の注意・対処が必要かも知れません。

MEMO

軽症血友病患者の手術におけるDDAVP

訳：広島大学病院輸血部 藤井 輝久

質問 症例

質問 酢酸デスマプレシン（DDAVP）を、軽症血友病患者の全人工股関節置換術の術中・術後の止血に用いることは可能でしょうか？

症例 軽症血友病患者（19%）で骨関節炎のために全人工股関節置換術を計画しています。最近のDDAVP静注後のピーク値は61%でした。彼の過去の出血歴ですが、第Ⅷ因子レベルが一貫しており軽度です。家族歴で血栓傾向はありません。DDAVP、第Ⅷ因子補充療法、どちらで治療を行うべきでしょうか？

回答

Jørgen Ingersev, MD
University Hospital Skejby, Aarhus, Denmark

ご質問を私が正しく理解したとしたら、あなたの患者は軽症血友病で、DDAVPを使用して安全な第Ⅷ因子レベルに上げてさらに維持することを考えているわけですね。私の患者の長年にわたるDDAVPの使用経験では、このような大手術にDDAVPを試したことはありません。ここにいくつかの理由を記します。重要なことは、以前見られたような（60%）反応がDDAVPを毎日続けて使用した場合当てにならないことと、患者の貯蔵部位から分泌される第Ⅷ因子の半減期は、外から補充した第Ⅷ因子に比べ短いことです。DDAVPを1日1回使用した場合、第Ⅷ因子のトラフ値は患者の本来の第Ⅷ因子活性19%に近いものになるでしょう。ですから、過剰出血のリスクがあると言えます。さらに重要な問題として、第Ⅷ因子の貯蔵が徐々にあるいは突然に底をついて反応がなくなるタキフィラキシーがあります。これは予測できません。2日間あるいはそれ以上に第Ⅷ因子レベルを測定していても、私は出血の問題を心配するでしょう。

それで、もし私の患者であれば、私は第Ⅷ因子補充療法を好んで用いるでしょう。もしここ1-2年で何回かその患者の第Ⅷ因子製剤への反応を調べているのであれば、私はそれを基にして手術時に100%のレベルに上昇するよう計算します。最初の輸注後15分の第Ⅷ因子レベルを必ずチェックします。

術後は、その施設に合ったやり方に従い、最初の3-5日間は50%以下にしないよう、輸注により第Ⅷ因子レベルを上げて維持しておきます。術後5日目以降は、2-3日第Ⅷ

因子レベルを40%以上に保った後徐々に投与量を減らし術後10日まで続けます。その後は、リハビリテーションを行う前に毎朝第Ⅷ因子を輸注します。

编者脚注

Dr Ingerslev は、第Ⅷ因子レベルを維持する他の方法として持続輸注もあるとしています。

訳者ワンポイントメモ

DDAVPは、安価であることや血液由来の製剤ではないことより、軽症血友病の患者には試す価値のある薬剤と言えます。しかし本文にもありますとおり、反応には個人差があることや同じ患者においてもだんだん反応が悪くなる、といったことがあるため、手術や致死的な出血の止血療法には適さないと考えます。

DDAVPは血管内皮細胞に働き、細胞内にあるVWF（フォンヴィレブランド因子）を細胞外に放出させます。VWFは第Ⅷ因子の失活を防ぐ働きがあるため、結果として第Ⅷ因子活性が上昇します。しかし、もともと第Ⅷ因子がほとんどない重症血友病Aや、第Ⅸ因子欠乏症である血友病Bには効果が期待できません。

MEMO

ノボセブン (rFVIIa) 持続輸注：賛成と反対

訳：広島大学病院輸血部 藤井 輝久

質問 症例

活性化第Ⅶ因子 (rFVIIa) の持続輸注 (CI) に関する現在の見解を、どなたか教えて頂けませんか？ 現在多くの人が高用量のボラス輸注が必要と考えている事実があり、間歇輸注よりもよいのではないのでしょうか？ 持続輸注はより安全で廉価になるのでしょうか？

回答

Ulla Hedner, MD, PhD

University of Lund, Malmö, Sweden and Novo Nordisk A/S, Denmark

rFVIIa の持続輸注

現在の理解では、rFVIIa が効くメカニズムは、トロンビンによって活性化した血小板でトロンビン合成が促進されることにあります。それが起こることにより、血餅のフィブリン構造がより強固になり、未熟な血餅の線溶に対しより抵抗性となります。トロンビン合成の比率と同様にトロンビン量もフィブリン合成には重要であることが分かっています [1]。この効果を得るためにはボラス輸注が最適のようです。トロンビン合成のピークを高め、しっかりとした安定フィブリン血栓を作るのに高用量のボラス輸注は最適でしょう。

rFVIIa の CI は製剤節約のために試されてきました [2, 3]。この概念は、血友病 A や B の治療でのそれぞれ第Ⅷ因子、第Ⅸ因子の CI の経験が基になっていました。しかし、出血の治療で rFVIIa を使用する概念とは全く違うものです。なぜなら、rFVIIa は補充療法として用いられるものではないからです。前に指摘しましたとおり、rFVIIa の有効性はたぶん、第Ⅷ因子や第Ⅸ因子の存在とは関係なくトロンビン合成を促進するものです。それで、最も適切な rFVIIa の使用法は、ボラス輸注ということになるでしょう。

大手術を含む手術を受ける患者において rFVIIa の CI の二つの研究が、イギリスで行われました。一つ目は本来の推奨投与量（最初に $90 \mu\text{g}/\text{kg}$ を 1 回ボラス輸注後 $16.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ で CI を行う）を用いたものが報告されました [3]。この研究で、血友病患者における大手術で出血が増えたなどのいくつかの失敗例が明らかになりました。それで、このレジメンは血友病の手術に適切な量ではないと結論づけなければなりません。二つ目の研究では、 $90 \mu\text{g}/\text{kg}$ をボラス輸注後 $50 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ で CI を行いました。この研

究は、手術時に rFVIIa で治療した先行研究に比べ効果が示されました [4,5]。しかしこの研究のレジメンは、従来推奨されているボラス輸注よりも多くの製剤を使用することになりました。

出血エピソードに対する rFVIIa の持続輸注の使用に関する結論ですが、今から行おうとする症例に関して、次の条件で行う必要があります。(1) CI では $50 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ に用量を上げる、あるいは (2) それぞれの患者の各治療に対して繰り返し行った薬物動態試験結果を考慮した上で、注意してその患者に合った用量設定をする。薬物動態は、数名の患者において治療中に変化することが既に報告されています [2]。破綻的な出血に対しては、用量を合わせる必要があります、余分にボラス投与しなければなりません。

回答

Sam Shulman, MD, PhD

Hamilton Health Science - General Hospital, Hamilton, Ontario, Canada

製造業者は rFVIIa の CI を推奨しておらず、適応外の使用です。しかし、いくつかの症例報告があり、それによると手術前、後あるいは大出血の治療において成功や失敗などが様々なようです [6,7]。失敗例は多岐にわたり、抗線溶剤（トラネキサム酸）の不使用、時にはシリンジポンプの不良、皮下注射してしまったもの、あるいは術中の出血に関連したものなどです。

rFVIIa のクリアランスは非常に変わりやすく、また一部年齢に依存します。ですから、治療前に単回輸注による薬物動態試験を行うことを助言します。クリアランスを計算してくれるソフトウェアもあります。

治療開始時にまずボラス輸注、通常 $90 \mu\text{g}/\text{kg}$ を静注しなければなりません。広範囲にわたる筋肉内血腫の手術の場合、その2時間後よりボラス輸注を繰り返すのがよいようです。また全人工股関節置換術の場合にはそうすべきです。センターによっては、CI に変更する前に2日間ボラス輸注を行っています。最後のボラス輸注に続き、クリアランスや目標第Ⅶ因子レベルにもとづき輸注量を決めてCIを行います。よい機能のシリンジポンプの使用やトラネキサム酸の併用を行いながら目標第Ⅶ因子レベルが $10 \text{ IU}/\text{ml}$ 以上に維持すれば、CI を行った症例のほとんどは成功しています。主な例外は全人工股関節置換術で、最初の2-3日間は因子レベルを $20 \text{ IU}/\text{ml}$ にすべきでしょう。

第Ⅺ因子欠乏症の患者では必要量はもっと低くおそらく $3 \text{ IU}/\text{ml}$ で、第Ⅶ因子欠乏症で単に補充する治療であれば、 $0.5\text{-}0.8 \text{ IU}/\text{ml}$ で十分でしょう。

モニタリングは第Ⅶ因子の1段階凝固アッセイで行いますが、試薬によってはトロンボプラスチンが必要な感度のないものがあります。その場合プロトロンビン時間の短縮は起きますが、この検査のみではモニタリングに有用ではありません。

局所の血栓性静脈炎を予防するために、同じ末梢静脈に $20 \text{ ml}/\text{h}$ で生食を静注します。未分画ヘパリンを凝固因子製剤に混ぜるべきではありません。なぜなら、活性に影響を及

ぼすからです。低分子ヘパリンも凝固因子製剤使用時には凝集の原因になるので、同様に避けるべきです。

CADD ポンプは非常に信頼できるものですが、注射の終了や閉塞、バッテリー切れ、ポンプの異常でアラームの機能があれば他の小さなポンプでも用いることはできます。

CIで製剤の節約は可能ですが、それは手術の結果が成功であるときだけです。スタッフが rFVIIa の CI の経験を積み重ねることで、そのチャンスは広がるでしょう。

CIはボーラス輸注より安全ではありませんが、後者は不便です（最初は2時間おきに輸注）。もし輸注量を誤ったり、特にそれが術直後の場合はボーラス輸注も安全とは言えません。このことは、夜間もしスタッフが突然他の大きな問題を抱えた場合によく起こりえます。

いくつかの手術で rFVIIa の CI を行い、繰り返し成功をおさめている施設もあります。そして、彼らはこの機会にボーラス輸注に戻すことは考えないでしょう。

参考文献

- 1 Blomback B, Carlsson K, Fatah K, Hessel B, Procyk R. Fibrin in human plasma: gel architectures governed by rate and nature of fibrinogen activation. *Thromb Res* 1994; 75(5): 421-38.
- 2 Schulman S, Bech Jensen M, Varon D, Keller N, Gitel S, Horoszowski H, et al. Feasibility of using recombinant factor VIIa in continuous infusion. *Thromb Haemost* 1996; 75(3): 432-6.
- 3 Smith MP, Ludlam CA, Collins PW, Hay CR, Wilde JT, Grigeri A et al. Elective surgery on factor VIII inhibitor patients using continuous infusion of recombinant activated factor VIII: plasma factor VII activity of 10 IU/ml is associated with an increased incidence of bleeding. *Thromb Haemost* 2001; 86(4): 949-53.
- 4 Shaipro AD, Gilchest GS, Hoots WK, Cooper HA, Gastineau DA. Prospective, randomized trial of two doses of rFVIIa (NovoSeven) in haemophilia patients with inhibitors undergoing surgery. *Thromb Haemost* 1998; 80(5): 773-8.
- 5 Ingerslev J, Friedman D, Gastineu D, Gilchrist G, Johnsson H, Lucas G et al. Major surgery in haemophilic patients with inhibitors using recombinant factor VIIa. *Haemophilia* 1996; 26(Suppl 1): 118-23.
- 6 Schulman S. Safety, efficacy and lessons from continuous infusion with rFVIIa. rFVIIa-GROUP. *Haemophilia* 1998; 4(4): 564-7.
- 7 Schulman S, d'Oiron R, Martinowitz U, Pasi J, Briquel ME, Mauser-Bunschoten E, et al. Experiences with continuous infusion of recombinant activated VII. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9(Suppl 1): S97-101.

血友病におけるイソトレチノイン

訳：広島大学病院輸血部 藤井 輝久

質問 症例

17歳の軽症血友病（第Ⅷ因子活性 = 6%）患者が、既存の治療に対し抵抗性の重症のニキビのために、イソトレチノインの治療を受ける必要があります。添付文書ではイソトレチノインは組織プラスミノゲンアクチベーター（t-PA）活性を増強させるために出血のリスクが高くなる可能性がある、と書かれています。Dootson が報告した患者のようにイソトレチノイン治療中に血友病患者で、出血エピソードの増加を経験した方はいらっしゃいますか？

回答

Kaan Kavakli, MD
Ege University Hospital, Izmir, Turkey

私はちょうどその件をインターネットで検索し、私の同僚と話をしたところです。残念なことに、私も私の友人の皮膚科医もこのビタミンA代謝産物（イソトレチノイン）をニキビの治療に使用したことも、血友病患者で出血がひどくなった経験もありません。しかし私が関連文献から学んだ限りでは、この薬剤はヒト血管内皮細胞からt-PA分泌を起こすようです。それでこの薬剤は線溶を亢進するかも知れません。その結果、理論的に血友病の少年で出血頻度が増える経験をする可能性があります。ご質問の患者は、軽症血友病です。ですから私の意見ですが、彼はこの薬剤により何の問題もないと思われます。たぶん、この患者の線溶を阻害するためにトラネキサム酸のカプセル内服が推奨されるかも知れません。

回答

Erik Berntorp, MD, PhD
Lund University, Malmö, Sweden

少なくとも実験系ではレチノイン酸は線溶を促進させ、さらに血管増生や皮膚脆弱性の原因となるのは本当です。文献をざっと見てみると、通常のニキビの患者において、これが明らかな臨床的問題を起こすことはないようです。Dootson らの、これで治療された血友病患者は出血傾向が増強されるかも知れない、とする報告以外は、文献でも発表でも私は知りません。しかし、Dootson らが報告した出血パターンの変化は、患者の線溶亢進を

示唆しているのかも知れません。

第Ⅷ因子の基本レベルが6%といったこのような症例では、私はためらわずイソトレチノインで治療するでしょう。もし患者が出血症状の増加を経験したら、線溶を阻害するためにトラネキサム酸を処方するかも知れません。これも長期間の治療になるかも知れません。

编者脚注

もしトラネキサム酸単剤で出血が予防できなければ、活性が30-50%になるよう第Ⅷ因子製剤を輸注することも考えられるでしょう。

参考文献

- 1 Dootson GM, Keidan J, Anderson JA. Exacerbation of bleeding tendency in a patients with haemophilia A during treatment with isotretinoin. *Br J Dermatol* 1992; 127(2): 186-7.

訳者ワンポイントメモ

皮膚科外用剤で出血傾向と関連があるのが、ビタミンA代謝産物（レチノイン酸）や非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）です。特にNSAIDsは内服も含め以前から血友病性関節症の腫れや痛みで使用されていますが、それにより出血が助長された、とする報告はありません。

日本では、現在ニキビの治療としてイソトレチノインは使用されていませんが、アメリカでは難治性ニキビ治療薬（商品名：アキュテイン）として使用されています。しかし妊娠中の女性が服用した場合に、胎児への催奇形性のおそれがあるため、米国食品医薬品局（FDA）では、インターネットや輸入などで個人的に入手することのないよう注意喚起を行っています。

MEMO

血友病Bと免疫寛容に伴うアナフィラキシー

訳：広島大学病院輸血部 齊藤 誠司

質問 症例

血友病Bにおける免疫寛容（Immune Tolerance; IT）に関する質問があります。報告されている成功率の低さと、ネフローゼ症候群やアナフィラキシー発症の可能性が心配でした。ある患者ではアナフィラキシー反応を経験しました。いかに治療するかの助言をいただきたいです。脱感作を試みるべきか、もし行うならどのようにすべきでしょうか？ リツキシマブは考慮すべきでしょうか？ 小児（年齢1歳）が重篤な出血を来とし、rFVIIaによる頻回の治療が必要です。

回答

Erik Berntorp, MD, PhD
Lund University, Malmö, Sweden

血友病Bにおける免疫寛容導入（ITI）の成功率が低いという報告は事実です。血友病BにおけるITIは、血友病Aのそれと同じではないことを頭に入れておくことが大切です。これは疾患の頻度の低さと、以前の第Ⅸ因子製剤では塞栓症の副作用を起こす恐れがあったためです。Malmöでは8人のハイレスポンダーの血友病B患者に対しMalmöプロトコルを用い、うち6人で成功しています[1]。我々の経験から出る一つの結論は、Malmöプロトコルはハイレスポンダーの第Ⅸ因子インヒビター保有患者においても高い成功率をもたらし、他のプロトコルに比べて短い治療期間で済むことで、ネフローゼ症候群の発症など治療合併症を減らす方法になりうるという事です。そのようなわけで私は、Malmöプロトコルは血友病Bの患者において第一選択のIT療法として考慮すべきと考えています。そして我々は、そのプロトコルでは今まで一度もアナフィラキシーやネフローゼの合併症を起こした患者を見たことはありません。

それから既にアナフィラキシー反応を起こした患者では、何をすべきかについての問題があります。リツキシマブが考慮されますが、しかしそのような状況でのリツキシマブの有用性はまだ証明されていません。その他のインヒビターのある状況においても、リツキシマブの有用性もまたありません。他の代替療法としては、患者に脱感作を試み、それからITIを試みるというやり方です。脱感作はヒドロコルチゾン併用下での、第Ⅸ因子製剤をゆっくり静脈注射もしくは段階的な輸注を行うことで達成可能です[2,3]。

血漿交換や抗原を暴露させる方法もすでに報告されています[4]。

我々自身は、非常に少ない量の高濃縮第Ⅸ因子製剤(1週間は週3回30単位の皮下投与；次の1週間は週3回40単位の皮下投与；その後3ヶ月間は週3回50単位の皮下投与)にて、脱感作に成功した患者を1例経験しました。我々は、それまで一度も第Ⅸ因子インヒビターに対するITを成功した事はありませんでしたが、脱感作後に、その患者は通常量の第Ⅸ因子製剤にて治療できるようになりました。

そのようなわけで、アレルギー反応を起こした血友病Bのインヒビター患者の治療は難しく、確立されたガイドラインは私が知る限り作られていません。しかしながら患者を脱感作する可能性は十分あり、私の推奨はMalmoプロトコール(シクロフォスファミド+ガンマグロブリン静注+最初2日間ヒドロコルチゾン使用下での第Ⅸ因子製剤の輸注)を試してみるということです。このプロトコールを行う場合、治療開始時のインヒビター力価は10ベセスダ以下であるべきです。体外循環によるインヒビター吸着は、もしインヒビター力価が10ベセスダを越えていれば使用しますが、低年齢の幼児では技術的に困難です。もし患者がハイレスポonderでしたら、脱感作の治療によってインヒビターが非常に高い値になる可能性があります。その場合患者のインヒビター力価が10ベセスダ以下に低下するまで、長期間、治療は遺伝子組換え活性型第Ⅶ因子製剤で行う必要があります。

参考文献

- 1 Berntorp E. The Malmo immune tolerance experience in hemophilia B. *Haematologica* 2003; 88(Suppl 12): 71-4.
- 2 Tengborn L, Hansson S, Fasth A, Lubeck PO, Berg A, Ljung R. Anaphylactoid reactions and nephritic syndrome – a considerable risk during factor IX treatment in patients with haemophilia B and inhibitors: a report on outcome in two brothers. *Haemophilia* 1998; 4(6): 854-9.
- 3 Shibata M, Shima M, Misu H, Okimoto Y, Giddings JC, Yoshioka A. Management of haemophilia B and inhibitor patients with anaphylactic reactions to F IX concentrates. *Haemophilia* 2003; 9(3): 269-71.
- 4 Barnes C, Brewin T, Ekert H. Induction of immune tolerance and suppression of anaphylaxis in a child with haemophilia B by simple plasmapheresis and antigen exposure: progress report. *Haemophilia* 2001; 6(4): 439-40.

MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing.

PCCs vs. APCC における血栓症

訳：広島大学病院輸血部 齊藤 誠司

質問 症例

プロトロンビン複合濃縮製剤（PCCs）と活性型プロトロンビン複合濃縮製剤（APCCs - FEIBA）ではどちらが血栓症の危険が大きいですでしょうか？

回答

Jeanne Lusher, MD

Wayne State University School of Medicine, Detroit, Michigan, USA

概して、私はインヒビター保有血友病患者で使用した場合に、PCCsがAPCCよりも血栓症を来しやすいとは考えていません。血栓形成の一番の危険因子は、血友病B患者が頻回の間隔でPCCsを繰り返し投与された場合です。実際、1960年代の第IX因子複合濃縮製剤（いわゆるPCCs）導入後すぐに血栓症の副作用報告が出始めました。深部血栓症、肺塞栓症、そして播種性血管内凝固症候群（DIC）は、整形外科（もしくは他科の）手術を受けた患者、また挫滅外傷や大量の筋肉内出血を起こした血友病B患者でしばしば起こりました。—そのような状況では血栓形成物質が循環動態内に入ってしまいます。重篤な肝疾患のある患者では、アンチトロンビン活性が低く、循環動態内から凝固系の中間物質を排除することができないために、さらなる危険因子となります。部分活性型凝固因子（第IXa, Xa因子）と血小板活性型リン脂質の両方、もしくは一方が血栓症の副作用の原因となる可能性があることは推測されています。国際血栓止血学会の学術標準化委員会（SSC）第VIII / 第IX因子小委員会の指示のもと行われた調査では、そのような副作用が1990年代初め血友病B患者ですでに起こっていたことが明らかになっています。しかしながら、1980年と1990年代を通して、—この隠れた副作用の認識が広まり、またより適正なPCCsの使用によって間違いなく発現頻度は減少しました。

インヒビター保有患者は非保有患者よりも、出血エピソードのたびにより多くのPCCsを投与されますので、インヒビター保有患者では血栓症がより高頻度に起こりうると予測していないといけません。しかしながら、これは事実ではありませんでした。インヒビター保有患者での低い発現率を説明できるものとしては、血友病B患者における状況と違って、投与されたPCCsでは根本的な止血系の欠損を正常化することができないという事実があります。さらに、「標準的方法」もしくはAPCCsのどちらかで止血を維持でき

るかどうか予測できないために、インヒビター患者で選択的な整形外科的手術が行われることは極めて少ないです。

理論的な視点からは、APCCsよりもPCCsで治療されたインヒビター患者の方が、血栓症の副作用の発生率が高いということを実証できるかもしれません。なぜなら、後者の方がPCCsよりも治療効果は高く、そのためより少ない量で治療するからです。一方で、APCCsはより活性化した凝固因子を含有し、そのためインヒビター患者においてでさえも、より血栓傾向になることが予想されます。

しかしながら、PCCsもしくはAPCCsで治療されたインヒビター患者の中には血栓症の副作用を起こすことがありますので、静脈血栓症、DICの両方もしくは一方の素因を持っていることがわかっている患者には、代替療法（例えばrFVIIa、もし手に入るならば第Ⅷ因子）を考慮すべきです。

訳者ワンポイントメモ

PCCはプロプレックス、PPSBニチャクのことであり、以前は第Ⅸ因子欠乏症の補充療法に使用されていました。しかし現在は日本ではほとんど流通しておらず、使用困難な状態です。

APCCはファイバ、オートプレックスのことです。ブタⅧ因子製剤が日本にないので、遺伝子組み換え型活性化第Ⅷ因子製剤（rFVIIa：ノボセブン）と共に、インヒビター保有患者における止血療法に広く使用されています。

ブタⅧ因子製剤（ハイエイトC；ポートン社）は豚由来の第Ⅷ因子で、患者のインヒビターにより中和されない場合には代替的に補充療法が可能です。問題点として、交差反応によるインヒビター力価の上昇、豚フォンヴィレブランド因子の存在によると考えられる血小板減少、異種蛋白によるアレルギー反応などがあります。日本では認可されていませんが、欧米ではインヒビター用の治療薬として一定の評価を得ており、後天性血友病の出血時の治療にも用いられています。

MEMO

rFVIIa (ノボセブン)

訳：広島大学病院輸血部 齊藤 誠司

質問 症例

患者は帝王切開術を受けた中年の女性です。術後に彼女は低血圧となり、持続的な出血を来しました。血液検査は多くの未熟な顆粒球を伴い、白血球分類の著明な左方移動を認めました。また低アルブミン血症と血小板減少症も認めました。

その患者は連鎖球菌毒素原性ショック症候群として知られている劇症型の症候群を発症しました。B群連鎖球菌が術創部の培養から分離され、その後彼女は、凝固時間の延長、フィブリノゲン値の低下、FDPの上昇から示されるように播種性血管内凝固症候群(DIC)を合併しました。彼女は抗生物質の投与、新鮮凍結血漿と血小板製剤の輸血に加えて、補液、昇圧剤、人工呼吸による支持療法を受けました。その時の彼女の血小板数は25000 - 40000/ μl で、出血はありませんでした。

重篤な血小板減少に対する標準的治療は血小板輸血です。しかしながら、いろいろなドナーから濃厚血小板を何度も輸血されたレシピエントの大部分は、HLA抗原に対する同種免疫反応を起こします。

遺伝子組換え活性型第VII因子(rFVIIa)は、患者が血小板輸血に対して「不応」となったり、生命に危険な出血が起こった際の代替療法として推奨されますか？ 過剰出血のある血小板減少患者において、rFVIIaは確実な効果が報告されています。しかしながら、血小板減少患者におけるrFVIIaのコントロールスタディは今まで一度も報告されていません。rFVIIaは現在インヒビターのある血友病患者での使用のみ承認されています。敗血症やDICのような状況下では、循環血液中にかなりの量の組織因子が存在する可能性があり、これによって血栓症の合併症が引き起こされるかもしれません。しかしながら、そのような合併症の公表された報告があるのかは知りません。

どなたか血小板減少症、敗血症、DICと出血を伴った患者でのrFVIIaの使用経験はありませんか？ 他の方はこういった状況下でrFVIIaをどのように投与していますか？

この症例は、DICと毒素原性ショック症候群の患者に起こった血小板減少症に関する興味深い問題を提起しています。

質問/症例では、第一に患者が血小板輸血に不応になった際に、rFVIIaは代替療法として推奨されるかどうかを尋ねています。rFVIIaは中等症から軽症の血小板減少患者（血小板数では2-3万/ μ lを下回らない）において使用されています[1]。これらの患者において、出血時間は約50%で改善を認め、止血能も改善します。これらの患者の多くは造血器悪性腫瘍を発症し、悪性腫瘍そのものが原因かもしくは化学療法に随伴した血小板減少を合併しています。血小板減少が原因で出血を起こした8名の患者において、rFVIIaが50-100 μ g/kgの量で投与され、6名の患者で出血が止まりました。1名のグランツマン血小板無力症の患者でもまたrFVIIaの輸注に反応がありました。rFVIIaが腎疾患の患者において有用であるとの逸話的な報告はありますが、後天性の血小板疾患に有用であるかどうかは明らかではありません。

血小板減少症と血小板の質的異常症におけるrFVIIaの使用の理論的証拠は、組織因子-活性型第VII因子経路が初期の血小板の活性化に必要であるということです。上述したrFVIIaの投与量で、in vitroでは活性型第VII因子が活性化血小板に低親和性で結合しますが、血小板表面上での第X因子の活性化を補助するのに十分であると証明されています[2,3]。これらのデータはrFVIIaが血小板減少症患者の止血において、有用で付加的な治療となる可能性があることを示しているかもしれませんが、今までのところは、これを正式な推奨法とするには十分なデータはありません。

rFVIIaがDICを引き起こす可能性を考えると、どのような疾患でも活性化組織因子が循環しているということを忘れてはいけませんし、DICはその患者にrFVIIaを投与されていなくても起こるでしょう。組織因子は結果として内在性の第VII因子前駆体を活性化し、その結果刺激が十分であれば、in vivoでの凝固の引き金になります。組織因子が投与された血友病の動物でさえも、DICを呈する可能性があるということは明らかに証明されています。ここで述べられたような患者においても、rFVIIaの投与がDICを助長してしまうかもしれません。rFVIIaは慢性持続性、慢性活動性肝炎を合併した多くの患者において、DICを引き起こすことなく投与されています。それはまた敗血症を合併した患者に投与しても副作用がありませんでしたが、これらの患者でpre-DICが存在していた確証はありません。下肢の重篤な出血から壊死と感染を起こしたインヒビター保有血友病患者において、rFVIIaを使用し経過中にDICが起こったという報告があります[4]。外科的処置が行われた時に、この患者はDICを発症しています。DICはrFVIIaの投与と同様に外科的処置と関係があるように思われます。それは、患者の循環第VII因子前駆体のレベルは正常であったと予想されるからです。患者は外科手術前にrFVIIaを再投与され、適

切に治療されましたが、創傷の外科処置後に再び DIC を起こしました。その患者は大量出血にて死亡しました。

DIC に関する他の報告は確定的なものではなく、DIC を予測する状況下で DIC が起こり、FDP やその他の血栓症マーカーの上昇に基づいて、DIC と報告されていました。これらの患者の多くは、そのようなマーカーの上昇は、本当の DIC というよりむしろ単純に外科手術に関連したものと思われる程度でした。全てにおいて rFVIIa はかなり安全であると証明されています。これはほとんどの出血のある患者において、凝固開始とそれに引き続くトロンビン生成の間には確実に解離があるということからも、驚くべき事ではありません。

この特別な患者で rFVIIa の投与は推奨されるでしょうか？ DIC の治療として rFVIIa の使用は理論的根拠が全くないことから、彼女の病態の急性期においては推奨されません。この状況では補充療法が支持され、選択的にはむしろヘパリンを使用する内科医もいます。記述から、患者の血小板減少症の原因は DIC であり、通常 DIC の治療の意図は、二次的な血小板減少症の改善です。rFVIIa は出血していない血小板減少患者において推奨はされません。この症例報告においては述べられていませんが、患者は明らかに補充療法に反応しており、彼女の連鎖球菌感染はおそらく根治できたでしょう。もしそうであれば、血小板減少は患者の回復に伴い、徐々に改善していくことが予想されます。

rFVIIa は産生低下、消費増加、そして自己免疫性血小板減少症のような破壊亢進などの状況に起因する、軽症または中等症の血小板減少症患者において有用であることが証明されています。さらなる血小板減少に対する rFVIIa の臨床研究が待たれます。

参考文献

- 1 Kristensen J, Killander A, Hippe E, Helleberg C, Ellegard J, Holm M, et al. Clinical experience with recombinant factor VIIa in patient with thrombocytopenia. *Haemostasis* 1996; 26(Suppl 1): 159-64.
- 2 Monroe DM, Hoffman M, Oliver J, Roberts HR. High dose factor VIIa activates factor X on activated platelets in the absence of tissue factor. *Thromb Haemost* 1997; (Suppl 168): (Abstract SC681).
- 3 Rao LV, Rapaport SI. Factor VIIa-catalyzed activation of factor X independent of tissue factor: its possible significance for control of hemophilic bleeding by infused factor VIIa. *Blood* 1990; 75(5): 1069-73.
- 4 Stein SF, Duncan A, Cutler D, Glazer S. Disseminated intravascular coagulation in a hemophiliac treated with recombinant factor VIIa. *Blood* 1990; 76: 438a.

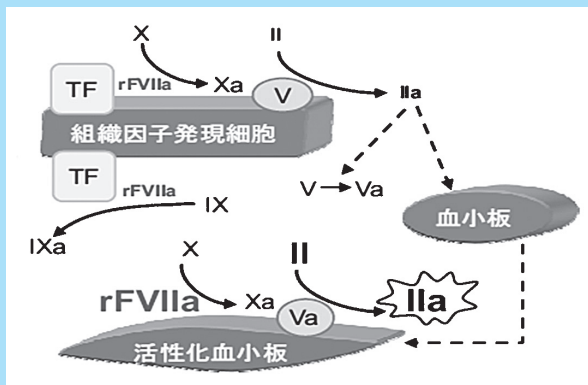
読者ワンポイントメモ

rFVIIa（ノボセブン）の作用機序

健常人では、組織因子（TF）に結合した活性型第Ⅶ因子（Ⅶa）は第Ⅹ因子を活性化し、活性型第Ⅹ因子（Ⅹa）は第Ⅴ因子、プロトロンビンと複合体を形成し、少量のトロンビンが生成されます。このトロンビンが第Ⅷ因子、第Ⅴ因子、血小板を活性化します（初期相）。

活性化血小板膜上で、活性型第Ⅸ因子が活性型第Ⅷ因子及び第Ⅹ因子と複合体を形成し、Ⅹaが生成され、このⅩaがⅤa及びⅡと複合体を形成し、大量のトロンビンが生成されます（増幅相）。

第Ⅷ因子が欠損している血友病患者では活性化血小板膜上で凝固反応の増幅が行われずトロンビンが生成しません。しかし薬理的濃度のrFVIIaにて、活性化血小板膜上で、組織因子非依存性に直接第Ⅹ因子を活性化し、大量のトロンビンが生成されます。



日本血栓止血学会誌 19(3): 422 ~ 429, 2008 より引用

進行癌に伴うDICから出血を来した18例で、止血管理にrFVIIaを使用し、15例で凝固検査値の改善を認め、止血可能であったという報告があります。Sallah S, Husain A, Nguyen-Nam P. Recombinant activated factor VII in patients with cancer and hemorrhagic disseminated intravascular coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 15(7): 577-582, 2004.

MEMO

硬膜外麻酔とフォンヴィレブランド病

訳：広島大学病院輸血部 藤井 輝久

質問 症例

フォンヴィレブランド病（VWD）の女性で出産時の鎮痛にいつ硬膜外麻酔を行うのが安全ですか？

回答

K. John Pasi, MD, PhD

Barts and The London, Queen Mary's School of Medicine and Dentistry, London, UK.

VWD でない女性や全てではないですが多くのタイプ1 VWD の場合、妊娠中にフォンヴィレブランド因子（VWF）レベルが3-5倍に増加します[1,2]。ほとんどはベースラインと妊娠後期を比較したデータが報告されていますが、VWF レベルは妊娠初期でもしばしば上昇し、6週目で上昇していることもあるでしょう[3,4]。従って、妊娠後期にはタイプ1 VWD の女性の多くは、VWF レベルが正常に達しています。タイプ2 A、2 Bそして2 MのVWDでの変化は様々で、リストセチンコファクターが上昇しても、必ずしもVWF抗原量と第Ⅷ因子活性が平行して上昇しません[5]。タイプ3のVWDの女性では、必然的に出産時には止血療法が必要となるでしょう。

VWDの全ての女性において、出産計画は明らかに重要で、産科医と血友病センターとが協力して行うべきです。全ての女性は彼女たちの妊娠や出血のリスク、胎児にリスクへの対処法について十分に知らされることを望むでしょう。

すべてのタイプのVWD女性の出産計画を立てるにあたり、よく起こる一つの疑問は、硬膜外麻酔の安全性です。出血性疾患がない女性には、硬膜外麻酔は痛みを和らげるために一般的によく用いられる方法です。凝固能が正常な女性においては、その方法はあまり考慮すべき問題ではありません。しかし出血性疾患の病歴があればどんな女性においても、硬膜外麻酔を行う前に、止血に関する以下のことについて考慮が必要です。；妊娠に伴い第Ⅷ因子活性が正常化するかどうか、またVWFレベルやできれば血小板機能異常の程度、産後のVWF/第Ⅷ因子比の低下、出産時に治療が必要かどうか、そして脊髄血腫などの出血のリスク。

理想的にはこれらの事項は、出産の進行において産科医と麻酔科医が話し合い、出産時の硬膜外麻酔の適応についてバランスを持って考える必要があります。さらに大変重要なのは、選択的でも緊急でも帝王切開時に硬膜外あるいは脊髄麻酔を行うかどうか、他の一

一般的な麻酔の代替えのリスクなども考慮することです。

文献では VWD における硬膜外麻酔の使用について明らかなガイドラインはほとんどないようです。硬膜外麻酔を経験した麻酔科医，産科医，血液専門医の意見が異なることもよくあります。

编者脚注

一般に，硬膜外麻酔が必要な VWD 患者は，第Ⅷ因子 /VWF 製剤で適切な補充療法を受けて治療されるべきです。

参考文献

- 1 Bennet B, Ratnoff OD. Changes in antihemophilic factor (AHF, factor 8) procoagulant activity and AHF-like antigen in normal pregnancy, and following exercise and pneumoencephalopathy. *J Lab Clin Med* 1972; 80(2): 256-63.
- 2 Stirling Y, Woolf L, North WR, Seghatchian MJ, Meade TW. Haemostasis in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 1984; 52(2): 176-82.
- 3 Kadir RA, Lee CA, Sabin CA, Pollard D, Economides DL. Pregnancy in women with von Willebrand's disease or factor XI deficiency. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105(3): 314-21.
- 4 Ramsahoye BH, Davies SV, Dasani H, Peaeson JF. Pregnancy in von Willebrand's disease. *J Clin Pathol* 1994; 47(6): 569-70.
- 5 Greer IA, Lowe GD, Walker JJ, Forbes CD. Haemorrhagic problems in obstetrics and gynaecology in patients with congenital coagulopathies. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98(9): 909-18.

MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing.

タイプ1VWD患者における 心臓弁に対する抗凝固療法

訳：広島大学病院輸血部 藤井 輝久

質問 症例

質問 タイプ1フォンヴェイレブランド病（VWD）における抗凝固について経験や助言はありますか？

症例 私たちの患者で、手術時過剰出血の病歴のある若い女性で、現在人工的僧帽弁が必要になっています。通常我々は、PT-INR（プロトロンビン時間 / 国際標準比）を2.5-3.5に保つようクマジンを使って抗凝固を行います。

彼女の検査結果は以下の通りです。：

リストセチンコファクター；正常の3%

フォンヴェイレブランド因子（VWF）抗原；正常の35%

第Ⅷ因子；正常の63%

出血時間（BT）；14.5分

デスマプレッシン投与後1時間のBT；13分

回答

Tom Abshire, MD, PhD

Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia, USA.

タイプ1VWDの診断が正しいのであれば、私はあなたがルーチンで行っているようなINRでの抗凝固を勧めるでしょう。もし粘膜の過剰出血が起きる場合には、私はINRを2-3程度に落としてみるでしょう。あなたは手術時のカバー（止血管理）もしなければなりません。その場合私はVWF/第Ⅷ因子含有の濃縮製剤の使用をお勧めします。

回答

Alice J. Cohen, MD

Newark Beth Israel Medical Center, Newark, New Jersey, USA.

私たちは、5年以上人工心臓弁のタイプ1VWDの女性をフォローしています。彼女は心内膜炎を発症し、弁置換術が必要となりました。私たちは手術時にHumate-Pを使用し、そしてクマジンでINRを2-2.5に維持しました（もし彼女が出血性疾患でなければ普段行っ

ているより低めです)。現在まで大きな出血や血栓症のエピソードはありません。歯科治療や他の治療手技の前に、彼女はDDAVPのみ使用しています。

訳者ワンポイントメモ

タイプ1 VWDは、VWFの量的異常（減少）です。出血症状は粘膜出血、鼻出血等比較的軽度で日常生活で出血することは稀なことが多いです。VWD全体の60-70%がタイプ1と言われています。

出血時の治療ですが機能異常はないので、デスマプレッシン（DDAVP）が有効です。海外では点鼻が主流ですが、日本にはVWDに有効な点鼻薬はなく専ら尿崩症の治療に用いられています。ですから静注薬が主流です。しかしDDAVPの効果は不安定なため、手術など観血的処置の前にはVWF/第Ⅷ因子濃縮製剤を使用する方がよいでしょう。

本文中のHumate-PはVWF/第Ⅷ因子濃縮製剤で、ヘマーテPの商品名で80年代後半一時的に日本で使用されましたが、現在は使用できません。コンファクトFになります。

VWDの検査で、リストセチンコファクターは“VWF活性”とも呼ばれます。タイプ1 VWDはVWF活性・抗原共に低下します。またタイプを決定するためには、VWFマルチマー解析が必要になります。

MEMO

タイプ2A VWD と妊娠

訳：広島大学病院輸血部 藤井 輝久

質問 症例

重症のタイプ2A VWD で19歳の妊娠女性が、最近私たちのところにVWDの出産時の管理について紹介されてきました。彼女には重症の鼻出血と手術時の過剰出血の病歴があります。過去の出血エピソードに対する治療は、クリオプレシピテートと赤血球輸血でした。彼女は最近になるまで血友病治療センターに繋がっていませんでした。妊娠後期に行った最近の検査結果では、リストセチンコファクター： $< 10\%$ ，VWF抗原63%，第Ⅷ因子活性72%でした。ベースライン（妊娠初期）は、リストセチンコファクター： $< 10\%$ ，VWF抗原38%，第Ⅷ因子活性35%でした。その患者は誘発分娩が計画されています。分娩時、観察して必要なら治療するのではなく、予防療法が適切でしょうか？治療には、DDAVP または Humate-P どちらを選びますか？

回答

Jørgen Ingersev, MD
University Hospital Skejby, Arthurs, Denmark.

タイプ2A VWDの出産における治療はデリケートな問題で、どのようにすべきか明らかな意見の一致はありません。しかし、ちょうど2, 3ヶ月前にタイプ2A VWDの初回妊娠患者の出産がありましたので、たぶんこの症例における我々の方法がいくらか助けとなるかも知れません。私の国では、タイプ2A, 2B, 2N, 3 VWDなどの重症の患者の治療には、ヘマーテと呼ばれる濃縮製剤のみ使用します。たぶんこの製剤は、Humate-Pと同様のものでしょう。高技術の濃縮製剤ではありませんが、ヘマーテは15年以上安全に我々のVWD患者の治療に寄与しています。

私たちの患者は、VWFは正常でしたが重大な不全があり、特に粘膜出血などの出血エピソードの病歴がありました。血小板数や外因系凝固因子機能は共に正常でした。誘発を行っても収縮が緩慢で帝王切開により出産しました。

この患者に対する併用療法として、最初の2週間トラネキサム酸（1回2gを6時間おきに内服または1回1gを6時間おきに静注）を計画しました。帝王切開直前に40 IU/kgのヘマーテを投与し、この量を12時間後にも繰り返しました。次の6日間はヘマーテを20 IU/kg、1日2回、7-14日目には10 IU/kg、1日1回と減量して中止しました。

術後1-2日目に傷口からわずかな oozing を認めましたが、他に出血の問題はありませんでした。

治療初日には、VWFと第Ⅷ因子がいくらか過剰になったのは明らかです。しかし、血栓症の徴候はありませんでした。VWDにおいてコントロールスタディが行われていないので、この症例にヘパリンによる予防療法は行いませんでした。しかし下記のように、2, 3の後ろ向き調査のデータがあり、さらなる情報を得ることができるかも知れません[1-3]。あなたは他の分娩に関する情報や、分娩中・後の持続輸注の使用についてもいくつかの助言を見つけることができるでしょう。生体内でのVWFの半減期は約14時間で、第Ⅷ因子とよく似ています。

私たちの症例では妊娠による（急性期反応パターン）VWF抗原の上昇を示さず、それがなぜか奇妙に思うかも知れません。その説明としては、このタイプ2Aの中にはVWFの細胞内輸送が損なわれているものもあるからでしょう。

参考文献

- 1 Berntorp E, Nilsson IM. Use of a high-purity factor VIII concentrate (Hemate P) in von Willebrand's disease. *Vox Sang* 1989; 56(4): 212-7.
- 2 Scharrer I, Vigh T, Aygoren-Pursun E. Experience with Haemate P in von Willebrand's disease in adults. *Haemostasis* 1994; 24(5): 298-303.
- 3 Lubetsky A, Schulman S, Varon D, Martinowitz U, Kenet G, Gitel S, et al. Safety and efficacy of continuous infusion of a combined factor VIII-von Willebrand factor (VWF) concentrate (Haemate-P) in patients with von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 1999; 81(2): 229-33.

訳者ワンポイントメモ

タイプ2A VWDは、フォンヴィレブランド因子の高分子（時に中間分子も）マルチマーの欠損による機能異常です。タイプ1やタイプ2の他のサブタイプに比べ、粘膜出血や鼻出血のエピソードが多く、比較的重症の臨床像を示すものが多いようです。

検査所見は、リストセチンコファクター（VWF活性）著減とRIPA（血小板凝集能検査におけるリストセチン凝集）著明低下が特徴的で、VWFマルチマー解析により確定診断できます。

DDAVP（デスマプレシン注）は、日本ではタイプ2A VWDに対する適応を取っていますが、病因論的に効果には疑問があるため用いない方が安全でしょう。VWF/第Ⅷ因子濃縮製剤を選択する方がよいでしょう。

抗線溶薬のトラネキサム酸は、併用療法として試してみてもよいでしょう。

MEMO

MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing.

タイプ2B VWD と妊娠

訳：広島大学病院輸血部 藤井 輝久

質問 症例

私はタイプ2B VWD で初回妊娠の女性を診ています。彼女の出産予定日が近づくと連れ、進行性の血小板減少症を来しています。血小板血漿 (PRP) で血小板の自然凝集を認めます。同じ疾患の姉妹では以前、Humate-P 投与や血小板輸血を適切に行ったにも関わらず、分娩時に予期せぬ過剰出血を起こしています。

どなたか同じ有害事象を経験した方はいますか？ 出産時に患者自身の血小板の GPIb 受容体が飽和したために、血小板が血管内皮の VWF に接着できない可能性があるのでしょうか？

回答

Barbara A. Konkle, MD

University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, USA.

私自身と文献上の報告に限られていますが、あなたと同じような経験があります。患者は妊娠中に進行性の血小板減少症を来し、それは妊娠に伴う VWF 合成の増加によるものと推測されます。この VWF は循環血小板に結合しますので、凝集は明らかにあります。分娩時には血小板数はさらに減少する可能性があります。私たちの患者は、分娩時に血小板数は $5,000/\mu\text{L}$ でした。Parei らは、妊娠 37 週目で血小板の自然凝集のあるタイプ 2B VWD を報告しています [1]。リストセチンによる正常 VWF と血小板の結合を阻害する、二つの VWF に対するモノクローナル抗体のいずれかで、彼女の PRP の血小板凝集を抑制できることを発見しました。しかし、VWF-GPIIb/IIIa の結合を阻害する抗体では凝集を抑制できませんでした。

残存している循環血小板において、重大な接着機能障害がありそうだとするあなたの意見は正しいでしょう。その報告では、VWF を含んだ濃縮製剤と血小板輸血を併用する治療をしています。異常な VWF を減らす目的で、プラズマフェレーシスが有効になり得ることが考えられますが、このことは証明されておらず、経験的なものです。

参考文献

- 1 Parei FI, Federici AB, Cattaneo M, Mannucci PM. Spontaneous platelet aggregation during pregnancy in a patient with von Willebrand disease type IIB can be blocked by monoclonal antibodies to both platelet glycoproteins Ib and IIb/IIIa. *Br J Haematol* 1990; 75(1): 86-91.

訳者ワンポイントメモ

タイプ2B VWDは、フォンヴィレブランド因子の異常によりVWFと血小板の結合が異常に強くなります。そのため血小板が必要以上に凝集し、結果としてVWF高分子マルチマーや血小板の減少を来します。

検査所見としては他のタイプと違い、RIPA（血小板凝集能検査におけるリストセチン凝集）が亢進するのが特徴です。

VWFが正常でも血小板の異常により、VWFと血小板の結合が異常に強くなる疾患があり、これを“血小板型フォンヴィレブランド病”と呼びます。検査所見は、RIPAを含めタイプ2B VWDに酷似しますので、臨床的には鑑別は非常に困難です（別項参照）。

出血時の治療は“正常なVWFの補充”という観点より、VWF/第Ⅷ因子濃縮製剤の投与ですが、その投与量は他のタイプに比べ多く使用すべきです。血小板数が少なければ血小板輸血の併用も必要でしょう。DDAVPは、異常なVWFの産生増加を起こし、血小板の自然凝集を促進させるため、さらに血小板減少を来しますので禁忌です。

MEMO

VWDのタイプ2Bと血小板型

訳：広島大学病院輸血部 藤井 輝久

質問 症例

フォンヴィレブランド病(VWD)のタイプ2Bと血小板型とはどうやって鑑別できますか？

回答

David Lillicrap, MD
Queens University, Kingston, Ontario, Canada.

タイプ2B VWDと血小板型 VWD (偽性 VWD) は、臨床症状や検査で非常によく似た所見を示す表現型です。タイプ2B VWDはフォンヴィレブランド因子(VWF)のA1ドメインにおけるミスセンス変異の結果として機能異常を来し、一方血小板型 VWDは血小板糖タンパク Ib α 受容体遺伝子のミスセンス変異によります。両者とも慢性の軽度血小板減少を起こすことがありますし、VWF 抗原やリストセチンコファクターは正常から低下、通常リストセチンコファクター/VWF 抗原比 <0.6 で、高分子 VWF マルチマーの欠損があります。共に血小板凝集能検査でリストセチン凝集(RIPA)は、リストセチン $<0.6\text{mg/ml}$ の濃度でも亢進します。

これら二つの疾患を鑑別する二つの方法があります。最初に、患者の血小板を洗浄して正常の血漿と混和し RIPA 試験を行うことです。血小板型 VWD の変異のある血小板では、この RIPA 試験でも反応が亢進するはずですが、この質問に対するさらなる解決策は、VWF 遺伝子のエクソン 28 におけるタイプ 2B のミスセンス変異を解析することです。目的とする変異の解析をする後者の方法では、染色体 22 番の VWF 偽性遺伝子の増幅やシーケンスを行う可能性があることを考慮に入れておかないといけません。

回答

Harvey J Weiss, MD
Columbia University Collage of Physicians and Surgeons, New York, USA.

その二つの疾患は確かに Dr Lillicrap が示された二つの方法で鑑別できますが、私たちが報告した偽性 VWD に関する文献に基づいたもっと簡単な方法があります。それは、リストセチンを添加せずに VWF (オリジナルの研究ではクリオプレシピテートを使用) を血小板血漿に加えて血小板凝集能検査を行うことです [1]。その検査を行うにあたって、

タイプ2B VWD の患者の検査結果の解釈に問題を起こすかも知れないどんな血小板の自然凝集も考慮に入れるよう注意しないとけません。

参考文献

- 1 Weiss HJ, Meyer D, Rabinowitz R, Pietu G, Girma JP, Vicic WJ, et al. Psuedo-von Willebrand's disease. An intrinsic platelet defect aggregation by unmodified human factor VIII/von Willebrand factor and enhanced adsorption of its high-molecular-weight multimers. *N Engl J Med* 1982; 306(6): 326-33.

訳者ワンポイントメモ

タイプ2B VWDと血小板型VWD（偽性VWD）は、文中にあるように検査所見が酷似しますので鑑別は非常に困難です。両Drとも方法論の違いはあれ、“正常なVWF”のあるPRPで血小板凝集能検査を行った場合、凝集が正常化すればタイプ2B、しなければ血小板型と鑑別できることを示しています。但し、タイプ2B VWDも血小板型VWDもそのPRPにした時点で既に血小板の自然凝集が見られることがあり、その場合血小板凝集能検査施行が困難になります。またDr Lillicrapの言う“血小板の洗浄”操作によっても、血小板の自然凝集を誘発します。

治療的診断ですが、VWF/第Ⅷ因子濃縮製剤を輸注することで、VWF関連検査や血小板数の改善が見られれば、タイプ2B VWDと言えるかも知れません。

MEMO



血小板型 VWD

訳：広島大学病院輸血部 藤井 輝久

質問 症例

私は帝王切開が必要な若い女性を診ています。彼女の血小板数は2万/ μ lで血小板輸血に不応です。彼女は小児期に偽性（血小板型）VWDと診断されていました。どんな治療が考えられるでしょうか？ 私は彼女にHumate-Pを使用しており、もしコントロールできない出血があればノボセブンを使用するでしょう。彼女のベースラインの血小板数は、1-2万/ μ lです。

回答

Tom Abshire, MD
Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia, USA.

血小板型フォンヴィレブランド病（VWD）は通常血小板数低下は来さないもので、これは珍しいケースです。血小板型VWDは高分子マルチマーが欠損するタイプ2B VWDと酷似していますが、血小板にて治療しなければなりません。血小板数が上昇しなくても止血効果が既にあることを頭に入れておくことが重要です。フォンヴィレブランド因子を含む濃縮製剤は効果ありません。

私は、血小板減少症となる他の原因があるか（免疫関連、骨髄異形成、家族性など）確認し、血小板数のことはあまり気にしないで帝王切開前に血小板輸血を行うでしょう。血小板輸血にも関わらず傷より出血があれば、rFVIIa（ノボセブン）の投与を考慮しましょう。

訳者ワンポイントメモ

血小板型VWDはVWFが正常ですが、血小板糖タンパクIb α 受容体の異常により、VWFと血小板の結合が異常に強くなり、結果として血小板粘着能（血小板と血管壁）が阻害される疾患です。検査所見は、RIPA（血小板凝集能検査におけるリストセチン凝集）を含めタイプ2B VWDに酷似しますので、臨床的には鑑別がしばしば問題となります。

本文中にもありますが、タイプ2B VWDと違い血小板減少を来すことは少なく、出血傾向もタイプ2B VWDと比べ軽度なものが多いようです。

止血治療は、血小板に異常がありますから血小板輸血になります。VWF含有濃縮剤（文中Humate-P、日本ではコンファクトF）は効果がありません。しかし、頻回の血小板輸血は血小板不応状態を引き起こすことがあります。その場合、血小板無力症（Glanzmann's Thrombasthaenia）においてrFVIIa（ノボセブン）の有効性が報告されているため、同様に試すことはできるかも知れません。

MEMO

タイプ3VWDの予防的補充療法

訳：広島大学病院輸血部 藤井 輝久

質問 症例

タイプ3フォンヴィレブランド病（VWD）の患者において、予防的補充療法を考慮しますか？

回答

Jørgen Ingersev, MD
University Hospital Skejby, Aarhus, Denmark.

質問は、タイプ3VWD患者の予防的補充療法についてです。一般にVWDの生殖器系における問題としては、自然流産や不正性器出血の頻度が高いことが明らかです。ですから、予防的治療レジメンの考えはより適切かも知れません。もし私がタイプ3VWDの妊娠患者を診ることになったら、すぐにでも予防的補充療法を開始するでしょう。あなたがその患者のフォンヴィレブランド因子（VWF）を補正すれば、第Ⅷ因子も正常レベルになるので第Ⅷ因子量を注目するだけでなく、私はVWF抗原量としてのVWFレベルも見られるでしょう。製剤輸注試験において、抗原に比べリストセチンコファクターのレベルの方が低いでしょう。私は正常の40%以上にトラフ値を保つようにVWF濃縮製剤を2-3日おきに輸注するでしょう。妊娠期間中は、血漿量が増加するのでVWFを同じレベルに保つためにはもっと製剤が必要になるかも知れません。分娩中は、私はVWFを正常100%に近いレベルに上げる戦略をとるでしょう。

回答

Augusto B. Federici, MD
University of Milan, Italy.

文献からも分かるように、大手術の際に第Ⅷ因子/VWF濃縮製剤で治療したタイプ3VWDにおいて、静脈血栓症が起きたとする報告がいくつかあります。しかしこれらの症例に、現在まで予防的補充療法の経験はありません。

タイプ3VWDの成人の整形外科的手術例において、私たちは、毎日の第Ⅷ因子レベルを70-150 U/dlに保つよう十分に第Ⅷ因子/VWF輸注を行って治療しています。第Ⅷ因子/VWF濃縮製剤（Humate-P）により術後24時間まで第Ⅷ因子を高く維持すれば（外来性のVWFが内在性第Ⅷ因子を安定化させる効果により）、その後は（製剤からの外来

性と患者の内在性の) 第Ⅷ因子の過剰状態を避けるために以下のスケジュールを提案します。:

1. 術日: 術前にリストセチンコファクターを測定し Humate-P を 50-80U/kg 投与。
2. 術後1日目: Humate-P を 50-80 U/kg 投与前後に第Ⅷ因子を測定。
3. 術後2日目: Humate-P を 50-80 U/kg 投与前後に第Ⅷ因子を測定。
4. 術後3日目: 第Ⅷ因子を測定しもし 150 U/dl 以上であれば治療不要: 出血があったり第Ⅷ因子レベルが 70 U/dl 未満の場合のみ低用量 (20-40 U/kg) の製剤輸注。
5. 傷口が癒えるまで (7-10 日間) 1 日おきに注射を続ける。

以前報告しましたが Humate-P のレジメンを用いる場合, 我々は整形外科的手術で必要とされる低分子ヘパリンを用いたことはありません。ヘパリンの予防がなくても血栓症を起こした経験はありません。

高齢で血栓症のリスクの高い合併症がある患者における複雑な手術の場合 (タイプ 3 VWD, 心房細動で体外循環による僧帽弁置換術) には, 手術中出血を減らすために補充療法が行われます。タイプ 3 VWD 患者は術後の抗血栓療法の薬剤の用量を臨床的な状況に合わせて変えていくことを考慮すべきです。このような極端な例では, 私はヘパリンあるいはワーファリンの使用を除外することはしないでしよう。

訳者ワンポイントメモ

タイプ3 VWDはVWFの完全欠損で, VWF関連検査の異常と共に第Ⅷ因子活性も極端に低下します。出血傾向も重篤で重症血友病のように関節内出血や筋肉内出血を起こすこともあります。しかし頻度はVWD全体の10%未満です。

本文中では出産時や手術時の“予防的補充療法”に触れていますが, それ以外にも症例によっては, 日常的な“予防的補充療法”が必要かも知れません。その場合, 血友病Aの定期補充療法と同じ輸注量, 同じ間隔で輸注します。しかし血友病と違い, 開始基準は明確ではなく経験的なものと言えます。ですから当然そのことにより出血回数が減少や致死的な出血の回避, 生活の質の改善などといったことは証明されていません。

文中“U/dl”ですが, “U/dl=%”と読み替えると理解しやすいと思います。

第V因子と第VIII因子複合欠乏症

訳：広島大学病院輸血部 齊藤 誠司

質問 症例

第VIII因子（活性値12%）と第V因子（活性値14%）の複合欠乏症のある中年の患者が心臓外科手術を受ける必要があります（僧帽弁置換術のための人工心肺バイパスを使用）。彼は軽度の出血傾向があり、小手術手技にて出血を経験しています。

1. どちらのタイプの置換弁を用いるべきでしょうか？ もし人工弁ならば、出血傾向のある患者において、長期間の経口抗凝固療法は適応となり得ますか？ もしくは、短期間の抗血栓療法（数週間）のみしか必要のない生体弁が望ましいでしょうか？
2. 低凝固状態（プロトロンビン時間，PT = 21.7（正常13）秒；活性化部分トロンボプラスチン時間，APTT = 75（正常37）秒）であるこの患者は、経口抗凝固薬を必要としますか？
3. もし経口抗凝固薬を用いるのでしたら、治療はどのようにモニターすべきでしょうか（通常のINR値 = 1.8）？
4. 人工心肺バイパス中と術後には、第V因子の凝固レベルをどれくらいに保つべきでしょうか？ 第VIII因子欠乏症は、第VIII因子濃縮製剤にて簡単に補充できるということを想定して、その患者の凝固障害はどれくらい補正すべきでしょうか？（濃厚血小板と一緒に、もしくは新鮮凍結血漿（FFP）単独で）

回答

Harold Ross Roberts, MD

University of North Carolina Medical School, Chapel Hill, North Carolina, USA

第V因子／第VIII因子複合欠乏症の患者における我々の心臓外科手術の経験では、患者の第V因子レベルがほぼ正常にまで上昇するくらい十分に血漿交換を行って外科手術に備えるべきです。外科手術は血漿交換後にすぐに施行され、第V因子と第VIII因子レベルは術中、術後にモニターされるべきです。術中、術後期間中の第V因子と第VIII因子レベルは、第VIII因子製剤の輸注と第V因子補充としての血漿輸血により保つことが可能です。

我々は術後の抗凝固療法の使用を避けるために、機械弁の代わりに生体弁を好んで使用しました。

その患者は血漿交換後に重篤なアレルギー反応を合併しましたので、その後の患者は違う方法で治療しました。彼女には第Ⅷ因子を第Ⅷ因子濃縮製剤の輸注で補い、第Ⅴ因子補充として通常の血小板輸血を行いました。第Ⅴ因子の循環プールのうち25%が血小板に存在します。

訳者ワンポイントメモ

第Ⅴ因子／第Ⅷ因子複合欠乏症

第Ⅴ因子と第Ⅷ因子両方の欠損・欠乏がある稀な遺伝性疾患で、ユダヤ人家系に多く見られ、本邦でも数家系の報告があります。両因子は類似した蛋白構造を有し、細胞内での合成、輸送、修飾において共通の反応が数多く存在します。この疾患の多くは、産生された凝固因子の細胞内輸送に不可欠なERGIC-53と呼ばれる蛋白の欠損によって生じることが明らかになっています。

第Ⅴ因子欠損症

常染色体性劣性遺伝であり、男女ともに発症します。病気が発見される以前には、強い出血傾向を呈する女性患者で、臨床症状が血友病に類似していたことから、parahemophiliaと呼ばれていました。2つの第Ⅴ因子対立遺伝子の一方に異常を来したヘテロ接合体は、臨床的には出血傾向を示さず、ホモ接合体、もしくは複合ヘテロ接合体のみが出血症状を呈します。第Ⅴ因子は正常の30%前後の活性があれば十分な止血効果が得られます。第Ⅴ因子は凝固系カスケードにおいて内因系、外因系の両方に含まれますので、患者の血液凝固検査では、PT、APTTの両方が延長します。

MEMO

第Ⅶ因子欠乏症におけるDVT予防

訳：広島大学病院輸血部 齊藤 誠司

質問 症例

質問 第Ⅶ因子欠乏症の患者では深部血栓症予防を行うべきでしょうか？

症例 我々は第Ⅶ因子欠乏症の高齢女性患者で、股関節置換術の施行を計画しています。我々はこの患者をフランス製の第Ⅶ因子濃縮製剤で治療する予定です。

回答

Guglielmo Mariani, MD
University of L'Aquila L'Aquila-Coppito, Italy

この質問に決まった答えはありませんが、患者の年齢、長期間固定の可能性と正常値を超える第Ⅶ因子レベルの可能性を考慮すると、非ハイリスク患者に行う標準的なヘパリン量で予防を推奨します。

回答

Harold Ross Roberts, MD
University of North Carolina Medical School, Chapel Hill, North Carolina, USA

凝固因子欠乏が一旦補充療法により補正されれば、先天性凝固因子欠乏症の患者を“健常者”として治療することが私の経験です。そのようなわけで、一旦このような患者で第Ⅶ因子欠乏が補正されれば、股関節手術には通常の高リスク患者と同様の血栓症予防を行います。血栓症予防は第Ⅶ因子補充療法が終了すれば、中止すべきです。

第Ⅶ因子欠乏症における月経過多

訳：広島大学病院輸血部 齊藤 誠司

質問 症例

質問 第Ⅶ因子欠乏症が存在する場合に月経過多はどのように治療しますか？

症例1 第Ⅶ因子欠乏症（活性<2%）の若年女性患者が妊娠を希望し、経口避妊薬（OCPs）の使用を中止しました。OCPsの中止後、彼女は血腫や鼻出血のような他の出血の問題はありませんでしたが、重篤な月経過多を来しました。その患者は妊娠への切望から、再びホルモンを内服することは拒んでいます。あなたは月経過多を治療する方法と、さらに4週間毎の第Ⅶ因子補充を回避する方法に関して、何か提案はありますか？

症例2 重篤な月経過多以外にはめったに出血のない、第Ⅶ因子欠乏症の11歳の少女に対し、エストロゲンを加えた酢酸メドロキシプロゲステロン（150mg）の静注で止血を試みましたが成功しませんでした。彼女はまたノルゲストレル／エストロゲン合剤でも治療していましたが成功しませんでした。出血は定期的ではなく、毎月2-3回しか起こらないので、血漿輸血は試されていません。活性化第Ⅶ因子はこの患者には使用していません。

回答

Herbert Watzke, MD
Medical University of Vienna, Vienna, Austria

月経過多は先天性第Ⅶ因子欠乏症でよくある症状です。そのほとんどは、この病気の重症（第Ⅶ因子活性<3U/dl）もしくは中等症（第Ⅶ因子活性3-5U/dl）に関連したものであると思われていますが、より軽症の患者でもまた起こる可能性があります。中等症の患者では（もちろん重症の患者も）関節内出血（出血性関節症）も来す可能性があります。第Ⅶ因子活性と臨床症状の重症度の関連について議論はいくつかありますが、一般的には凝固第Ⅶ因子活性が10%以上であれば、第Ⅶ因子欠乏による出血はないように思われます。月経過多は他の健康な女性においてもしばしば認められます。

2例目の症例では、その患者のベースラインの第Ⅶ因子レベルを知ることが重要です。

10%のレベルしかない、もしくはそれ以下なら、月経過多は第Ⅶ因子欠乏症と関連があると思われます。もし第Ⅶ因子レベルが10%を超えて十分にあるなら、フォンヴィレブランド病（VWD）のような月経過多の原因となりうるその他の凝固因子欠乏症を除外すべきです。次に月経過多を除けば、2例目の患者では減多に出血することはないと述べられています。もしこれらの稀な出血が関節内で起こるなら、それは重症第Ⅶ因子欠乏症の兆候です。もし出血が歯肉もしくは皮膚のみであれば、重症でない第Ⅶ因子欠乏症の兆候かもしれません。以前起こった出血が重症もしくは血友病性関節症のような状態が存在するなら、第Ⅶ因子製剤による予防的レジメンを月経過多とは無関係に考慮する必要があります。3番目に月経中の出血の多さは、たいてい過剰に見積もられていますが、もっと正確に定義される必要があります（例えば鉄量や赤血球数など）。第Ⅶ因子補充療法は、重症第Ⅶ因子欠乏症において鉄補充を行っているにも関わらず、重篤な貧血が持続する場合に考慮される必要があります。最後に、月経過多を説明し得る子宮内もしくはホルモンの異常を鑑別するために、詳細な婦人科学的検査が行われるべきです。この患者と同じような症例で、出血が不規則に起こったり月に何度か起こる場合には特に大切なことです。若い患者で頻回出血の原因が、単に最近の月経の始まりによるものなら、その兆候は時間とともに改善していくと期待できます。この症例では、第Ⅶ因子補充療法は可能であれば見合わせるべきです。

もし必要ならば、重症第Ⅶ因子欠乏症において予防的Ⅶ因子補充の代替療法がいくつかあります。血漿製剤は長い間用いられてきましたが、低い第Ⅶ因子濃度では限界があります。ですから適切な止血を行うためにはかなりの血漿量が必要になります。プロトロンビン複合濃縮製剤は高濃度の第Ⅶ因子を含んだ血漿由来製剤です。さらに、血漿由来第Ⅶ因子濃縮製剤はいくつかのヨーロッパの国々で入手可能です。最後に、第Ⅶ因子欠乏症患者に遺伝子組み換え型活性化第Ⅶ因子製剤が幸運にも使用することができます。月経過多の予防における適切な第Ⅶ因子レベルと、適切な第Ⅶ因子補充の頻度はわかっていません。5-10%のレベルで自然出血を止めるのにおそらく十分です。第Ⅶ因子は半減期が短いため、12時間毎の輸注が必要です。Desamino-D-アルギニンバソプレッシンの静注投与に関する以前の報告では、第Ⅶ因子レベルの上昇が証明されています。しかしながら、この治療は第Ⅶ因子欠乏症の女性と月経過多における臨床的な効果の観点からは調査はされていません。

この臨床的問題はとても繊細です。重症第Ⅶ因子欠乏症の特徴は粘膜皮膚の出血傾向で、その中でも古くから月経過多がよく知られた症状です。実際に止血異常のある全ての患者において、ホルモン補充療法が子宮の出血をコントロールするのに非常に効果的であることが知られています。

両症例の病歴は読者に、これらの患者に月経期間においてのみ月経過多の問題を提起しているような印象を与えます。この症例が私の患者であれば、たいてい月経期間の2-4日間は、1回1g、1日3回のトラネキサム酸の少量からの使用を勧めるでしょう。このような特殊な治療計画を立てるのは、より高用量では凝血塊の形成を誘発する可能性があります。トラネキサム酸により出血量減少に非常に効果があることが明らかのためです。トラネキサム酸の量は、もし低用量レジメンが無効であれば（6時間毎に体重あたり25 mg/kgまで）増量可能です。

トラネキサム酸は速やかに循環から排泄されますので、胎児への毒性の問題は気にする必要はありません。

編者脚注

我々は重症第Ⅶ因子欠乏症の女性に、遺伝子組み換え型活性化第Ⅶ因子製剤を使用しています。彼女の第Ⅶ因子レベルは1%未満で、毎週関節出血を起こしていました。我々は120 μg/kgを週3回で使用し、良好な効果を得ています。

読者ワンポイントメモ

先天性第Ⅶ因子欠乏症

常染色体優性遺伝で、50万人に1人の発生頻度と推定されている稀な疾患です。第Ⅶ因子活性が健常人の2%以下となるホモ接合体例では出血症状が見られますが、無症候例もあり、第Ⅶ因子活性と出血症状との間の相関は明らかではありません。出血症状における本邦での調査では鼻出血80%、皮下出血35%、歯肉出血20%、血尿または腎出血20%、関節出血15%でありました。このうち月経のある例で月経過多を認めたものは70%あり、臍帯出血や抜歯後出血も見られました。

インヒビター陽性血友病患者の止血管理では、遺伝子組み換え型活性化第Ⅶ因子製剤90-120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を2 - 3時間毎輸注する必要がありますが、第Ⅶ因子欠損症では15-30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を4 - 6時間毎輸注することで止血が図れます。

第Ⅶ因子欠損症では血栓症合併もあることから、バイパス製剤輸注時には注意して観察しないとけません。

MEMO

第X因子欠乏症における 心房細動に対する抗凝固療法

訳：広島大学病院輸血部 齊藤 誠司

質問 症例

質問 第X因子欠乏症の患者において、心房細動に対し抗凝固療法は行われるべきでしょうか？

症例 我々は先天性第X因子欠乏症の中年患者を診ています。彼の第X因子レベルは7%で、INRは2.33です。

彼の出血の問題は最小限で、幼少時に関節への自然出血がありました。近年、彼は自然出血のエピソードがありません。

現在、彼は心房細動と診断され抗凝固療法の適応です。特にINRが2.33の患者に、経口抗凝固療法の適応はあるのでしょうか？

回答

Craig Kessler, MD

Georgetown University Medical Center, Washington, DC, USA

この症例はいくつか非常に興味深い複雑な問題を提起しています。この質問の患者に関して特別な言及ができない一方で、このタイプの患者に対する一般的な対応は後ほど述べます。この患者を診ていませんので、確実な推奨をすることはできません。

何より第一に、軽症から中等症の第X因子欠乏のある人において、INRはどの程度信頼性があるのでしょうか？ この患者における2-3のINRは、ワーファリンの抗凝固作用において全くの過小評価であるようです。一方で、そのような患者は、凝固不全のために自然と抗凝固状態ではないのでしょうか？ 私はその患者は、以前の出血歴の観点からすると、経口抗凝固薬を避けるほうが賢明であるかと思います。しかしながら、そのような患者の心房細動に対して有効で、さらに致死的な出血のリスクを高めないような、他の可能性のある方法を確立すべきです。アセチルサリチル酸（ASA）81mg/日は、安価な代替療法です。私の考えでは、抗血小板療法の強さの度合いは、心房細動が安定しているか、もしくはその他のリズム障害が起こっているかどうかに基づくべきです。私はそのような患者は低分子ヘパリンと同じくらい強い治療が必要であるとは考えませんが、しかしそれは他の一つの代替療法であると思います。解析のために第X因子を血漿に加えるのであれば、第X因子欠乏に関わらず、抗活性型X因子レベルを測定すべきです。

訳者ワンポイントメモ

凝固第X因子

肝で合成される血漿ビタミンK依存性のセリンプロテアーゼ前駆体で、血液凝固カスケードにおいて内因系および外因系凝固経路の合流点に位置し、血液凝固の中心的役割を果たしています。第X因子はtenase complex（活性化Ⅸ因子・活性化Ⅷ因子複合体）により効率よく活性化され、活性型第X因子（FXa）はプロトロンビン活性化します。近年抗血栓薬としてFXaの特異的合成阻害剤の開発が行われています。

第X因子欠乏症

常染色体性劣性遺伝であり、日本でも数例の報告があります。ホモ接合体、もしくは複合ヘテロ接合体の患者が出血傾向を示しますが、その程度は活性の減少と良く相関します。他の欠乏症と同様に、抗原量測定により、活性・抗原量ともに低下している量的異常と、抗原量は正常であるが活性が低下している質的異常とに分類できます。治療は第X因子補充のため、新鮮凍結血漿あるいはプロトロンビン複合体濃縮製剤の輸注を行います。

MEMO

第X因子欠乏症の管理

訳：広島大学大学院医歯薬総合研究科小児科学 石川 暢恒

質問

質問 第X因子欠乏症の管理はどうすればよいのでしょうか？

症例

症例1 第X因子欠乏症と診断された4歳女児が治療方針について助言

を求めて紹介されました。彼女は以前に、輸血を必要とする下部消化管出血を伴う胃腸炎を発症しました。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) は著明に延長しており、第X因子は検出限界以下でした。他の凝固因子活性は正常でした。新鮮凍結血漿 (FFP) を投与され出血は良好にコントロールされました。消化管出血を生じるまでは彼女に特記すべき症状はみられませんでした。最近再び消化管出血を伴う同様の胃腸炎を発症し、PT、APTTは延長のため測定できませんでした。他の病院で出血が止まるまでFFPを投与されました。来院時 (2回目の出血から1週間後) のPT、APTTは著明に延長していました。FFP投与後1時間でPTは22秒 (コントロール15秒)、APTTは39秒 (コントロール29秒)、第X因子活性は22%でした。彼女の両親はともに約50%の第X因子活性を示し、保因者と考えられました。

質問事項ですが；

- ・どのように彼女の急性期出血を管理すれば良いのでしょうか？
- ・予防的 FFP 投与は必要でしょうか？ PT、APTT は著明に延長し、第X因子活性は0%ですが、これまで2回しか出血のイベントを生じていません。投与が必要ならどのくらいの頻度が適当なのでしょうか？
- ・月経開始前や妊娠前にどのような指導・管理を行っておくべきでしょうか？
- ・遺伝カウンセリングと将来の妊娠についてはいかがでしょうか？

この少女はおそらく第X因子欠乏症のホモ接合体でしょう。分子遺伝学的検索が考慮されるべきです。第X因子欠乏症において出血エピソードは稀であり、継続的な予防的治療の実施は推奨しづらいです。臨床検査データの解釈は血小板機能をみる出血時間も考慮に入れて行われなければなりません。その前提のもとで、デスマプレシンは出血の急性期だけでなく、月経開始後にも代替療法として有用であると考えられます。他の質問に対する回答は以下の通りです。

FFP や第X因子を含むプロトロンビン複合体製剤を使用します。少なくとも FFP が選択される状況ならば、デスマプレッシンや抗線溶剤も使用されるべきでしょう。しかし、プロトロンビン複合体製剤と併用するのなら、潜在的な血栓のリスクは考慮されるべきです。第X因子が20%以上あればほとんどの出血に対しては充分です。第X因子の半減期は1-3日であり、そのためほとんどのイベントで12-24時間毎の投与が必要です。活性化第VII因子のような製剤は、第X因子欠乏しているこの患者にはあまり効果がないと思われる。

出血頻度は少ないため、私は予防的投与は推奨しません。将来合併症のリスク（関節出血など）を伴う重篤な出血を生じるようであれば、予防的投与が必要となります。まず、FFPを投与して予防効果の程度をみます。高用量が必要な場合は、可能なら濃縮製剤を使用する方がより有用でしょう。

生理出血がひどい場合、抗線溶療法とデスマプレシン、もしくはどちらかを試してみます。妊娠中に特に治療が必要とは思われませんが、出産時にFFPか濃縮製剤が必要です。

父親が保因者でないならば、この患者の子供はヘテロ接合体になるでしょう。そのため私の考えでは出生前診断は不要です。この意見はこの患者の両親が無症状であるという理解に基づいたものです。

訳者ワンポイントメモ

第X因子は分子量59,000で別名“Stuart因子”とも呼ばれます。内因系と外因系の凝固カスケードが共に第X因子を活性化しますが、逆に第X因子が欠乏した場合には、内因系凝固の指標であるAPTTと外因系凝固の指標であるPTの両方が延長します。

日本には第X因子だけの濃縮製剤はなく、また文中のプロトロンビン複合体製剤も入手困難なため、止血療法にはFFPか活性化プロトロンビン製剤（APCC；ファイバ）が中心となります。

抗線溶剤としては、トラネキサム酸が広く用いられています。用量は成人の場合通常1日3g～4gを分割して連日投与し、小児では25 mg/kg/回を1日3回まで連日投与します。静注する場合は1回10 mg/kgを1日2～3回投与します。

デスモプレッシンは、血管内皮細胞に結合することによってVWF（フォンヴィレブランド因子）の分泌を誘導し、第Ⅷ因子の結合部位の増加をもたらすことにより自己由来のVWFと第Ⅷ因子活性を上昇させます。内因系凝固機構が活性化することで第X因子活性の増加が得られます。

MEMO

MEMO

Handwriting practice area consisting of multiple horizontal dashed lines on a white background, spaced evenly down the page.

第XI因子欠乏症患者の心房細動に対する抗凝固療法

訳： 広島大学大学院医歯薬総合研究科小児科学 石川 暢恒

質問 症例

質問 第XI因子欠乏症に心房細動を合併した患者にワーファリンを用いた抗凝固療法を行うべきでしょうか？

症例 患者は出血歴が皆無のアシケナージ系ユダヤ人の中年男性であり、止血療法の経験はあまりありません。割礼の際も出血なく、打ち身や鼻出血、歯肉出血を生じやすいこともありませんでした。抜歯も含め外科的処置の経験はありません。両親と二人の子供には手術歴がありますが、全員異常出血はありませんでした。但し、これらの方々の第XI因子活性は不明です。この患者の第XI因子活性は5%です。

回答

Ophira Salmon, MD¹ and Uri Martinowitz, MD²

¹ Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel

² The Chaim Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel

この患者はほぼ確実にII型とIII型変異の複合ヘテロ接合体でしょう（第XI因子活性の値に基づくと）。我々の経験では、心房細動を合併した重度の第XI因子欠乏症の患者でも、PT国際標準化比率（INR）2.5を越えない程度で安全にワーファリン療法を行うことができます。

参考文献

- 1 Salomon O, Seligsohn U. New observations on factor XI deficiency. *Haemophilia* 2004; 10 (Suppl 4): 184-7

訳者ワンポイントメモ

アシュケナージ系ユダヤ人でみられる遺伝子変異は、ほとんどがⅡ型変異(E117X)とⅢ型変異(F283L)の組み合わせです。Ⅱ型変異のホモ接合体では第Ⅺ因子活性は極めて低値であり、Ⅲ型変異のホモ接合体では少量の第Ⅺ因子が産生されます(10%程度)。Ⅱ型変異とⅢ型変異のヘテロ接合体ではその中間の活性を示します。

第Ⅺ因子は分子量約160,000の内因系凝固因子です。血中半減期は第Ⅷ因子や第Ⅸ因子に比べ長く2 - 3日です。

MEMO

第XI因子欠乏症と手術

訳： 広島大学大学院医歯薬総合研究科小児科学 石川 暢恒

質問 症例

我々は後天性の可能性が考えられる第XI因子欠乏症（血漿中の活性：11 U/dl）の患者を担当しています。この患者は、数日以内に大腿骨を修復する大きな手術を行わなければなりません。これまでのご経験から、この種の手術のためにどの程度の第XI因子活性が必要なのか教えて頂けませんか？

回答

Paula Bolton-Maggs, MD¹ and Jørgen Ingerslev, MD²

1 University of Manchester, Manchester, UK

2 University of Hospital Skejby, Aarhus, Denmark

患者は大腿骨修復術が必要で、第XI因子活性は11%（% = U/dl）あります。この内容から私は、患者が大腿骨骨折を生じており手術が必要な状態であると理解しました。手術のために第XI因子活性をどの程度まで上昇させるべきかと質問されていますが、第XI因子インヒビターに関連する後天性第XI因子欠乏症の可能性についてもコメントします。

1. 手術に必要な第XI因子活性：以下のコメントは先天性の第XI因子欠乏症のみに関連するものです[1]。先天性第XI因子欠乏症の患者では、第XI因子活性を30 - 40%まで上昇させると出血しない患者もあれば、ベースラインが30 - 40%かそれ以上の軽度ないし中等度の欠乏でも術後出血を生じる患者も存在するため、明確な基準はありません。このため安全に治療を行おうとするならば、より低い活性でも充分かもしれませんが、正常下限（60 - 70%程度）を目標とするのが論理的でしょう。インヒビターのない患者でも、新鮮凍結血漿（FFP）単独投与でこの活性に到達することは困難であり、少なくとも20 ml/kgあるいはそれ以上の量が必要かも知れません。FFPでは35 - 40%程度と低めに設定された目標値しか到達できないでしょう。第XI因子濃縮製剤が使用できる場合は、循環器疾患がある高齢者では塞栓症の問題を考えなければならず、リスクを注意深く勘案する必要があります。高齢者に第XI因子濃縮製剤を使用するなら、予防的にヘパリンを併用する方が賢明でしょう。重症の出血にはFFPと第XI因子濃縮製剤の使用が考慮されるでしょう。
2. 遺伝性第XI因子欠乏症の患者では第XI因子抗体が発生する場合があります：これらの中には本症例のように残存第XI因子が測定可能な患者もいますので、血漿製剤に対する

効果がみられる可能性もあります。効果は注意深くモニターしなければなりません。第 XI 因子活性が検出されない患者には無効で、高力価のインヒビターを有する第 VIII 因子欠乏症や第 IX 因子欠乏症の患者と同様の管理が必要になります。つまり、トロンビン複合体製剤や遺伝子組み換え型活性化第 VII 因子製剤が使用されます。

3. 第 XI 因子の自己抗体：第 XI 因子に対する抗体がある患者で、出血症状を起こさず、活性化部分トロンボプラスチン時間が延長していることで発見されます。最も多いのは全身性エリテマトーデスの患者であり、全ての患者には当てはまりませんが、文献によると出血傾向に関連しないようです[2]。塞栓症と関連する症例もあります。これらの多くは第 XII 因子活性も同様に低値であると言われていています。そのような症例では、特に第 XI 因子活性を上昇させる措置を行わなくても、手術可能でしょう。

上記の中で最も適切な方法を決定するには、彼 / 彼女の第 XI 因子を含むさらなる情報が必要です。

编者脚注

一部の臨床医は、遺伝性第 XI 因子欠乏症の患者、特に重度の出血症状を起こす患者に対し、遺伝子組み換え型活性化第 VII 因子製剤を推奨しています。また第 XI 因子濃縮製剤は合衆国では使用不可能です。

参考文献

- 1 Bolton-Maggs PH. The management of factor XI deficiency. *Haemophilia* 1998; 4(4): 683-8
- 2 Scott-Timperley LJ, Haire WD. Autoimmune coagulation disorders. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23(2): 411-23

MEMO

A series of horizontal dashed blue lines, spaced evenly down the page, intended for writing a memo.

頭蓋内出血を起こした第Ⅷ因子欠乏症患者の予防的療法

訳：広島大学大学院医歯薬総合研究科小児科学 石川 暢恒

質問 症例

質問 頭蓋内出血を起こした第Ⅷ因子欠乏症の患者に何らかの予防的療法をすべきでしょうか？

症例 患者は第Ⅷ因子欠乏症の中年の女性で、最近非外傷性の頭蓋内出血（ICH）を起こしました。彼女は以前若い頃に脳内出血を起こしましたが、神経学的後遺症は残っていません。彼女の兄弟は同じ原因で小児期に死亡しました。関節出血のエピソード時には新鮮凍結血漿（FFP）輸注がよく効きました。彼女は抗線溶剤投与や定期的な FFP 輸注を受けるべきでしょうか？ 血圧や脳内血管の MRI アンギオグラフィは正常です。

回答

Morio Arai, MD
Tokyo Medical University, Tokyo, Japan

頭蓋内出血は第Ⅷ因子欠乏症患者に見られる特徴の一つです。30%の患者が軽微な外傷後もしくは先行するエピソードを認めない非外傷性頭蓋内出血を発症します。このような患者については、生涯にわたり第Ⅷ因子濃縮製剤か FFP による予防的輸注が必要です。我々は4人の第Ⅷ因子欠乏症患者に対し、4週毎に第Ⅷ因子製剤（Fibrogammin-P）の定期投与を10-19年間行っています。予防的輸注開始後、出血エピソードの回数は 4.2 ± 1.5 /年から 0.2 ± 0.2 /年へ著明に減少し、致命的な出血は認めていません。トラフの血漿第Ⅷ因子活性は正常の約10%であり、*in vitro*でフィブリンγダイマー形成が認められます。第Ⅷ因子製剤が使用できないなら、私は2-3週毎にFFPを使用するでしょう。FFP輸血の1回量と間隔は、トラフの血漿第Ⅷ因子活性を5%かそれ以上に保つように調整しなければなりません。第Ⅷ因子のクリアランスは極めて長い（ $T_{1/2}$ ；10日）ことを留意する必要があります。

编者脚注

他の第Ⅷ因子補充の方法としてクリオプレシピテートの使用もあります。

訳者ワンポイントメモ

第Ⅷ因子は分子量約330,000で、第Ⅷa因子になるとフィブリノゲンから転換した不安定なフィブリン分子間 (γ 鎖間および α 鎖間)に架橋結合を形成し、安定したフィブリンとします。また、 $\alpha 2$ -プラスミンインヒビターをフィブリンに架橋結合してプラスミン分解の抵抗性を与える作用もあります。

文中Fibrogammin-P (フィブロガミンP) は日本でも保険収載され使用できます。1バイアル240単位です (4 ml)。

先天性第Ⅷ因子欠乏症の予防的補充療法は広く行われており、成人の場合1回5バイアル (1200単位) 4週間おきが標準的なレジメンです。

MEMO

無フィブリノゲン血症

訳：広島大学病院輸血部 藤井 輝久

質問 症例

質問 新生児や妊娠した無フィブリノゲン血症の患者に対して私たちはどのような経験をしているのでしょうか？

症例1 私たちは最近新生児で、先天性無フィブリノゲン血症の診断をしました。彼は、生後2日目で両側の脳内血腫を起こし、最初の検査で彼の血液はフィブリノゲンがないために固まりませんでした。その後の検査で無フィブリノゲン血症が分かりました。他の凝固因子は正常で、その親も正常でした。私は現在彼に対して、フィブリノゲン濃縮製剤の予防的輸注で治療しています。どなたか長期間この状況を経験した方はいらっしゃいますか？ この患者は補充療法を継続する必要があるのでしょうか？ 見解はいかがでしょうか？ このような患児を治療せずに放置できるのでしょうか？ それとも受容できない出血の合併症のリスクがあるのでしょうか？ 文献では、このような稀な状況について明らかなものはないようです。

症例2 私たちの経験では、出生後に無フィブリノゲン血症と診断された5歳の少年を診ています。彼は自宅で生まれその後新生児黄疸を起こし、交換輸血が必要でした。この手技の際に、彼の出血傾向は出現しましたが、新鮮凍結血漿に対し良好に反応しました。交換輸血で除かれた血液で診断され、3ヶ月後にも確認しました。他の凝固因子は正常で、さらに静脈注射の痕からの出血や時に小さな外傷に続く打撲傷以外は、症状なく過ごしてきました。彼に再検査をするメリットは何かあるのでしょうか？ この子に予防的治療を開始する適応があるのでしょうか？ ご両親や二人の兄弟は患者ではありません。次の世代に遺伝する可能性について何かアドバイス頂けませんか？

症例3 無フィブリノゲン血症の病歴のある若い妊娠女性が私のところに来ました。私は何をすればよいのでしょうか？

回 答

Erik Berntorp, MD, PhD
Lund University, Malmö, Sweden

私は、出血は先天性低フィブリノゲン血症による分娩児の合併症と考えますが、凝固異常による自然出血もこの年齢であり得ます。この夫婦が次の子供を希望するのなら、もう一人低フィブリノゲン血症の子供ができるリスクがあることを知るべきでしょう。ご両親は高率で保因者と思われませんが、両親の遺伝子解析が適応になります。生涯長きにわたる予防的治療は、この患者において肝の成熟に伴うフィブリノゲン値の改善に従った、今後の出血エピソードの頻度に依るでしょう。ある患者において私が用いたプロトコルは、1-2週間に1回クリオプレシピテート輸注を行い、出血時には毎日輸注を行いました。

回 答

Jørgen Ingersev, MD
University Hospital Skejby, Aarhus, Denmark.

先天性無フィブリノゲン血症は稀な疾患で、文献上 250-300 例しか報告されていません。この疾患はホモ接合体（あるいは二つのヘテロ接合体）と推測されますが、血族結婚の伝統のある民族文化において発生頻度は高いです。自然血栓の原因となるような、いくつか重症の異型フィブリノゲンの表現型があることが分かっており、最近まで我々が全ての無フィブリノゲン血症における遺伝子異常について情報がなく、實際上世界の全て大都市をカバーするように様々な名前が当てられていました。しかしスイスの家系において、原因となる遺伝子変異に関する報告が 1999 年 1 月に発表されました [1]。無フィブリノゲン血症に罹患している患者の血液は、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、プロトロンビン時間 (PT)、トロンビン時間 (TT) で測定しても凝固しませんでした。1 番目の患者に起こった頭部血腫は非典型的でしたが、幸いにも頭蓋内出血は起こりませんでした。

私は、その文献を利用して有用な情報を十分集めることは簡単ではない、ということに賛同します。しかしその文献には、1 例ですが無フィブリノゲン血症の患者における補充療法と予防的治療に対しフィブリノゲンが有効であるとする多くのデータがあります。出血がある場合には、私は純化され特にウイルス不活化処理されたフィブリノゲン濃縮製剤を使うことに賛成です。フィブリノゲンの生体内半減期は、約 2-3 日と推測されますが、これを証明することは困難です。私たちはフィブリノゲンの欠乏が合成障害によるものか（肝でのアセンブリー障害か肝からのフィブリノゲン放出の障害か）；あるいは合成されたフィブリノゲン分子の分解なのか；分かりません。フィブリノゲンは他の理由で循環血液からすぐに消失していることもあるかも知れません。

予防的治療では、フィブリノゲンの最低必要レベルを 0.8-1.0g/l より高くする必要はありません。さらに、私は予防的治療だけでなく出血時の治療として抗フィブリノゲン療法を考慮するでしょう。

症例3のような妊娠無フィブリノゲン血症の患者では、フィブリノゲン製剤による予防的治療の適応です。アメリカ合衆国では、我々は純化フィブリノゲン製剤を入手できないので、クリオプレシピテートが最も一般的に補充療法として用いられます。一般に、クリオプレシピテート1バッグに300mgのフィブリノゲンが含まれていますので、循環血漿量3000mlの患者では、フィブリノゲンレベルを1mg/ml上昇させるためには10-12バッグのクリオプレシピテートが必要になります。フィブリノゲンの半減期より、このレベルでフィブリノゲンを維持するためには毎日4バッグのクリオプレシピテートを投与し続ける必要があるでしょう。研究者の中には、妊娠中はフィブリノゲンレベルを0.5-1.0 mg/mlの間にする、と言う者もいます。

フィブリノゲン療法による有害事象、特に無フィブリノゲン血症患者でのものが報告されており、それらは通常よく起こるアレルギー反応や不応症に加えて他のものもあることを分かっておくべきです。その中の一つとして、無フィブリノゲン血症患者が抗フィブリノゲン抗体を産生することもあります。他には、補充療法後の患者で血栓症が起きたとする報告もあります。最後に、よくスクリーニングされたクリオプレシピテートで感染性疾患の伝播は非常に稀ですが、大量に使用することで、ウイルス性疾患の伝播の可能性が高くなることを覚えておかなければなりません。もしクリオプレシピテートがSD (solvent-detergent) 処理された血漿であれば、その可能性は低くなるでしょう。

編者脚注

3つの遺伝子の欠損による無フィブリノゲン血症が報告されています[2]。さらに、SD処理した血漿はアメリカ合衆国では使用されていません。

参考文献

- 1 Neeman-Arbez M, Honsberg A, Antonarakis SE, Morris MA. Deletion of the fibrinogen (correction of fibrinogen) alpha-chain gene (FGA) causes congenital afibrinogenemia. *J Clin Invest* 1999; 103(2): 215-18.
- 2 Neeman-Arbez M. The molecular basis of inherited afibrinogenemia. *Thromb Haemost* 2001; 86(1): 154-63.

読者ワンポイントメモ

フィブリノゲンは、肝実質細胞で合成・分泌される分子量34万の巨大糖タンパク質であり、その構造は、 $A\alpha$ 、 $B\beta$ 、 γ という3種類のペプチド鎖がS-S結合して形成される半分子 ($A\alpha-B\beta-\gamma$) が、2個さらにS-S結合した化学的2量体 ($A\alpha-B\beta-\gamma$) として血漿に存在しています。 $A\alpha$ 、 $B\beta$ 、 γ いずれの遺伝子も第4染色体長腕の遠位側1/3に配置されています。

治療はクリオプレシピテートとなっていますが、日本にはクリオプレシピテートはなくフィブリノゲン製剤（フィブリノゲンHT-Wf）となります。製剤1バイアルに1gのフィブリノゲンを含有しており、個人差はありますが体重50kgの患者に1バイアル投与した場合、30-40mg/dlのフィブリノゲン値の上昇が見込まれます。

フィブリノゲン製剤は非加熱処理であった頃、製剤輸注によるHCV感染があり、“薬害C型肝炎訴訟” が起こりました。現在は加熱処理を行っておりウイルス伝播の危険性はほぼない、と思われます。訴訟の影響で入手しにくく使いづらい製剤ですが、クリオプレシピテートがない日本ではその役割は大きいと言えます。

文中mg/ml, g/lは共に数値を100倍にすると“mg/dl”となり、日本で頻用されるフィブリノゲンの単位での値となります。日本の厚生労働省の「血液製剤の使用指針」によると、フィブリノゲン補充開始の目安は<100mg/dlとなっています。

MEMO

異常フィブリノゲン血症

訳：広島大学病院輸血部 藤井 輝久

質問 症例

少なくとも10回以上流産を繰り返している中年女性がいます。検査データは、プロトロンビン時間 (PT) と部分トロンボプラスチン時間 (PTT) の延長、フィブリノゲン値が20mg/dlです。この患者には、似た異常を持つ5人の姉妹がいます。両親ともフィブリノゲンレベルは正常です。この患者は何の疾患でしょうか？

回答

Christine Kempton, MD

Emory University/CHOA Comprehensive Hemophilia Program, Atlanta, Georgia, USA

この患者の注目すべき特徴はこれらです。：(1) 習慣性流産、(2) PT と APTT 両方の延長、(3) フィブリノゲン低値。

これらの異常のそれぞれについて鑑別診断は以下の通りです。

1 習慣性流産：抗リン脂質抗体、プロテインC欠乏症、プロテインS欠乏症、異常フィブリノゲン血症、第V因子 Leiden。習慣性流産の他の非血液学的原因として、遺伝子異常や子宮異常、自己免疫疾患があるでしょう。

2 PT と APTT 両方の延長

- 第V, X, プロトロンビン, フィブリノゲンの機能異常
- 第V, X, プロトロンビンあるいはフィブリノゲンに対する特異的なインヒビター
- 非特異的なインヒビター：ループスアンチコアグラント

3 フィブリノゲン低値

- 先天性
 - 量的異常：低フィブリノゲン血症
 - 質的異常：異常フィブリノゲン血症
- 後天性量的 / 質的異常：
 - 播種性血管内凝固, 肝疾患, 抗フィブリノゲン抗体, 悪性腫瘍

それぞれの異常に対し、異常フィブリノゲン血症が鑑別疾患に入っているのが注目すべ

きことです。

異常フィブリノゲン血症は後天的にも先天的にもなり得るヘテロ接合体による疾患で、フィブリノゲン分子の機能異常が特徴です。異常フィブリノゲン血症の遺伝形式は、常染色体劣性あるいは優性です。異常フィブリノゲン血症の250例中で、55%は無症状、25%が出血傾向、20%は血栓を起こしました[1]。血栓症を起こした患者の中には、異常な出血も起こりました。血栓症とは静脈、動脈、あるいは両方、習慣性流産も含まれます。異常フィブリノゲン血症と血栓症は関係ありますが、異常フィブリノゲン血症は血栓症の患者のたった0.8%に過ぎません。ですから静脈血栓の病歴のある患者において、ルーチンにスクリーニング検査する正当な理由にはなりません。異常フィブリノゲン血症患者における血栓症のメカニズムは、まだ明らかになっていません。現在二つのメカニズムが異常フィブリノゲン血症関連血栓症の仮説になっています。一つ目は、異常フィブリノゲンがトロンビンに結合できないことです。この結果、循環トロンビンが上昇し血小板の活性化や血塊形成に繋がるというものです。提示された二つ目のメカニズムは、プラスミン抵抗性となったり、組織型プラスミノゲンアクチベーターとの異常結合の結果として線溶障害が起きるといったものです。

異常フィブリノゲン血症の患者を評価するためには、レプチラーゼ時間やトロンビン時間 (TT)、フィブリノゲンを測定するべきでしょう。レプチラーゼ時間はヘパリン存在下で行います。TTは、ヒトあるいはウシトロンビンをカルシウム添加したクエン酸血漿に加え、血塊形成までの時間を秒単位で測定します。その検査はトロンビンを加えて行っているため、凝固の最終段階、フィブリノゲンがフィブリン重合に引き続いてフィブリンモノマーに変化するまでを測定します。TT延長の原因として異常フィブリノゲン血症以外には、ヘパリンの混入やトロンビンに対する直接的なインヒビターの存在、フィブリノゲンやフィブリン分解物、抗トロンビン抗体、多発性骨髄腫やアミロイドーシスで起こる血清蛋白濃度の上昇などが考えられます。フィブリノゲンを測定するために、多くの検査室ではClauss法を用います。Clauss法は希釈したカルシウム添加クエン酸血漿に対し高濃度のトロンビンを使用します。正常では、凝固時間は存在するフィブリノゲン量と正の相関を示します。ですから、フィブリノゲン全体量は、フィブリン形成の率に基づいて測定されます。

機能的アッセイに基づいたフィブリノゲン値は、免疫学的方法を使ってフィブリノゲン抗原値と比較すべきです。フィブリノゲン抗原と活性は同じ日に測定すべきでしょう。ほとんどの異常フィブリノゲン血症ではフィブリノゲン活性と抗原値が不一致となり、その比率は1:2となるでしょう。一次元あるいは二次元の電気泳動にて既知の標準フィブリノゲンと比較することにより異常フィブリノゲン蛋白を検出することができれば、異常なフィブリノゲンが存在するさらなる証拠となるでしょう。間違いのない標準的な異常フィブリノゲン血症の診断法は、分子異常を検出することです[3, 4]。

この症例では、他の家族に同様の異常検査所見があるので、先天性異常があるとしてよ

いでしょう。しかし、他の家族が罹患していない孤発例では、異常フィブリノゲン血症の後天的な原因として、肝疾患やフィブリノゲンの自己抗体、FDP上昇を除外すべきです。異常フィブリノゲン血症は、他の遺伝性の過凝固状態も存在していることがありますから、血栓症や習慣性流産の他の原因もこの患者では精査すべきです。特に、抗リン脂質抗体やプロテインC欠乏症、プロテインS欠乏症、アンチトロンビン欠乏症、第V因子 Leiden です。

異常フィブリノゲン血症の治療は臨床症状に基づきます。無症候の患者では治療は不要です。出血があれば新鮮凍結血漿やクリオプレシピテート、フィブリノゲン濃縮製剤を用いたフィブリノゲンの補充が必要になります。習慣性流産の既往歴がある患者では、フィブリノゲン製剤を用いれば無事出産できます。妊娠中は懐胎（4-5週目）からフィブリノゲン値を $>60-100\text{mg/dl}$ を維持するよう毎週フィブリノゲンの補充を開始します。妊娠期間が進むに連れ、フィブリノゲン必要量は増えて行くかも知れません。出産時には、持続投与によりフィブリノゲン値を $100-200\text{mg/dl}$ にすべきでしょう[5]。

参考文献

- 1 Haverkate F, Samama M. Familial dysfibrinogenemia and thrombophilia. Report on a study of the SSC Subcommittee on Fibrinogen. *Thromb Haemost* 1995; 73(1): 151-61.
- 2 Hayers T. Dysfibrinogenemia and thrombosis. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126(11): 1387-90.

読者ワンポイントメモ

異常フィブリノゲン血症は、フィブリノゲン異常症とも言われ、フィブリノゲン分子の $A\alpha$ 、 $B\beta$ 、 γ という3種類のポリペプチド鎖の異常で、フィブリノゲン活性の低下を来します。臨床で用いられる検査のフィブリノゲンの単位は mg/dl ですが、文中にあるとおりフィブリン合成を基に算出されたもので、いわば活性と言えます。ですから無・低フィブリノゲン血症との鑑別には、免疫学的方法によりフィブリノゲン抗原量を測定する必要があります。一次元免疫拡散法(Laurell法)が頻用されているようです。

それぞれの鎖の異常で、検査結果や臨床像が多少違うようです。

- ▶ $A\alpha$ 鎖の異常ではフィブリノペプチドA (FPA) の分離が認められず、結果としてトロンビンのFPAへの結合が低下するためTTが延長。
 - ▶ $B\beta$ 鎖の異常では、トロンビンとの結合が低下して結果として血栓症を起こす。
 - ▶ γ 鎖の異常では、フィブリンモノマーの重合が阻害されて出血症状を来す。
- 臨床的には、フィブリノゲン値が低値でも血栓症を起こす場合には、異常フィブリノゲン血症を疑います。

MEMO

低フィブリノゲン血症

訳：広島大学病院輸血部 藤井 輝久

質問 症例

私は最近フィブリノゲン値が30mg/dl（正常値150-430）でフィブリノゲン抗原値が<45mg/dl（正常値149-353）の新生児を診ました。彼は、生後4日目で大きな頭蓋内血腫（ICH）と眼球内出血を起こしました。外傷の証拠はありません。彼は遷延分娩と胎児仮死の徴候が見られたため、帝王切開で生まれました。出生児のアプガースコアは9でした。親同士は血縁関係があります。両親ともフィブリノゲン値は正常です（285と306）。

児には打撲傷や粘膜出血、あるいは軟部組織の出血はありません。しかし、診断をするとすぐに週2回のクリオプレシピテート輸注を開始しました。クリオプレシピテート輸注後、彼のフィブリノゲン値は、3-4日でベースラインにまで戻りました。

私の質問をお示しします。：(1) この新生児の大きなICHと眼球内出血の原因は何だと思えますか？：遷延分娩か低フィブリノゲン血症か、それとも両方？ (2) 週2回のクリオプレシピテートをいつまで続けますか？ (3) 今後の妊娠についてご両親に何かアドバイスはありますか？ ご両親のフィブリノゲン値が正常であることより、私たちは彼らが“保因者”であることを除外できるでしょうか？ 彼らは次の挙児希望がありますが、また重症の低フィブリノゲン血症の子供ができるリスクがあるのなら知りたいそうです。

回答

Gail Macik, MD
University of Virginia, Charlottesville, Virginia, USA

私は、出血は先天性低フィブリノゲン血症による分娩児の合併症と考えますが、凝固異常による自然出血もこの年齢であり得ます。この夫婦が次の子供を希望するのなら、もう一人低フィブリノゲン血症の子供ができるリスクがあることを知るべきでしょう。ご両親はほとんど保因者と思われませんが、両親の遺伝子解析が適応になります。生涯長きにわたる予防的治療は、この患者において肝が成熟しフィブリノゲン値の改善に従い、今後の出血エピソードの頻度に依るでしょう。ある患者において私が用いたプロトコルは、1-2

週間に1回クリオプレシピテート輸注を行い、出血時には毎日輸注を行いました

回答

Jørgen Ingersev, MD

University Hospital Skejby, Aarhus, Denmark.

私の理解では、あなたの患児は大変重症のフィブリノゲン欠乏があり、少なくとも一部には、生命を脅かす出血の原因となっています。Samama 教授は無フィブリノゲン血症と低フィブリノゲン血症の特徴をまとめ、50%は無症状、25%に出血症状、25%に血栓症があるとしています。フィブリノゲンの発現は、3つ以上の別の遺伝子の機能が正常かどうかによって依存しますので、遺伝子解析は容易ではないでしょう。ご両親は無症候性保因者かも知れません。

訳者ワンポイントメモ

フィブリノゲンの半減期は約3日なので、定期的予防輸注を行う場合には、Dr Macikの言うとおりに、1-2週間に1回の輸注間隔となるでしょう。1回量ですが、大人の場合フィブリノゲン製剤（フィブリノゲン-Wf）の場合は3バイアル、クリオプレシピテートの場合は10バッグ（共にフィブリノゲン量として3g）が通常量です。これにより一時的に100-120mg/dlの血漿フィブリノゲン値の上昇が見られます。

日本ではクリオプレシピテートはありませんから、こういった患者の場合はフィブリノゲン製剤にて治療を行います。

出血がある場合、あるいはDICなど過凝固状態の場合にはフィブリノゲンの消費が上昇し、半減期が短くなることがあります。また患者が抗フィブリノゲン抗体を産生し破壊亢進による半減期の短縮もあり得ます。

MEMO

Gardner-Diamond 症候群

訳： 広島大学大学院医歯薬総合研究科小児科学 石川 暢恒

質問 症例

質問 私たちは稀少疾患である自己赤血球感作（AS）症候群をどう扱ったらよいのでしょうか？

症例1 私は説明困難な紫斑や膝痛を訴える若年女性を診ています。止血に関する標準的な検査は全て正常でした。炎症や自己免疫に関わる全てのマーカーも正常でした。膝の整形外科的な評価も異常ありませんでした。MRI では内側大腿骨顆の挫傷の可能性が示唆されました。AS の臨床症状のいくつかが存在し、自家血の皮下注射によって著明な紫斑が出現しました。文献上ではこの状態は通常月単位もしくは年単位で自然消退するとされています。いわゆるストレスに関連していることが伺われます。私の患者は心理学的評価を受けましたが問題ありませんでした。線溶系の異常を報告している研究者もいます。現在、彼女には有痛性の紫斑が持続的に出現しており、膝の問題のため全てのスポーツが不可能な状態です。私の治療アプローチは症状が最終的に改善するという確かな保証に基づいて行っているため、現時点まであらゆる治療を行うことに消極的でしたが、彼女は「何かを試したい」という希望が強くなってきています。様々な治療法（ステロイド、クロロキン、他の免疫抑制剤、免疫グロブリン静注、血漿交換）が報告されていますが、試すべき根拠のあるものはほとんどありません。私の質問は以下の通りです。(1) この病態には何らかの基礎疾患が存在しているのでしょうか？ (2) 私はさらに何らかの検査を行うべきでしょうか？ (3) 治療が考慮されるべきならば、何がベストでしょうか？

症例2 私は AS 症候群（Gardner-Diamond 症候群または心理性紫斑病）を何例か診てきました。それら全ての患者さんが40歳以上の女性でした。私たちが試みた治療は興味深いものでした。腕、大腿、下腿に有痛性の斑状出血が月経周期に関係なく自然発生する若い女性患者です。彼女は、薬物治療を受ける代わりに催眠療法を受けました。1週間で催眠療法が2回施行された後、斑状出血が消退したのです。彼女の良好な状態を持続し、2ヶ月後に私たちはこの疾患について理解を深めるため、同意を得て彼女に再び斑状出血が発生するような催眠をかけました。翌日彼女の腕、大腿、下腿に斑状出血が出現しました。私たちはこの現象を適切に説明することができません。

回 答**Harold R. Roberts, MD***University of North Carolina Medical School, Chapel Hill, North Carolina, USA*

AS 症候群ははじめに Gardner と Diamond が提唱され、その基準を満たす患者を診るほとんどの臨床医にとってやっかいな疾患です。私たちは同じような患者を最近 2 名経験しましたが、いずれも有効といえる治療効果をあげることができませんでした。このような患者をフォローアップするのは困難であるため、時間経過とともに症状が消失していくのかどうかをはっきりさせるのは不可能でした。この疾患の患者にみられる精神的な問題、特に鬱状態についてしばしば触れられますが、精神的問題と AS 症候群の症状との因果関係は明らかにはなっていません。人為的な原因を示唆する人もいますが、私の個人的な経験ではそのようなことはないと思います。私たちのところで症状が改善した患者は血漿交換を行っていましたが、交換輸血が症状改善の真の原因なのかどうかはわかりません。残念ながら、私たちはこの疾患の原因を知りませんし、患者さんの治療についての有意義な提案を行うこともできません。

回 答**Nigel S. Key, MD***University of North Carolina Medical School, Chapel Hill, North Carolina, USA*

これまでに「根拠に基づいた医療」の失敗があるとすれば、まさにこれがよい例です。私自身はこの稀で難しい疾患の経験は 2 例に過ぎず、そのどちらもここに述べられている患者に類似していました。文献上で多数例の報告は Cleveland の Dr. Ratnoff らのものが一つあるのみです。私の限られた経験では、詳細な評価の後でも常に見つかるわけではありませんが、この論文とそれに引き続く報告では原因として精神疾患との関連性が強調されています。私は、この稀な疾患の病態生理について明確な結論が文献上で得られているとは考えていませんし、自家赤血球や赤血球基質、DNA に対する過敏性を検出するための皮膚テストも、その感度と特異度は不明です。私の知る限り、診断は第一に病歴、特に紫斑の発症前に生じる有痛性の前兆に基づいています。繰り返しになりますが、このような状況で治療を選択する場合、文献は恐らく限定された情報しか提供してくれません。この種の疾患では特に、記載された効果がプラセボ効果であったかが論じられるべきです。このため、免疫抑制剤を含む潜在的でより有害な治療は避ける方がよいと思われますが、抗線溶剤は比較的少量から開始することを試してみても良いかもしれません。

Gardner-Diamond 症候群は非常に稀です。AS と関連しています。気付かれないような微少な外傷後に生じる血液の血管外漏出が、紫斑性病変を生じさせると考えられます。私たちは1例しか経験しておらず、催眠療法を試みましたが持続した効果は得られませんでした。

AS 患者の典型的な記載は印象的ですが、紫斑出現の傾向について説明されていません。恐らく一つの鍵は、患者が直面する特殊な精神社会的ストレスを評価することによって見つけられると思います。これらの患者に対する精神科的アプローチは問題解決の助けになるでしょう。

いくつかの経験的なデータが David Agle と Oscar Ratnoff によって発表されています[1-3]。

参考文献

- 1 Ratnoff OD. The psychogenic purpuras: a review of autoerythrocyte sensitization, autosensitization to DNA, “hysterical” and factitial bleeding, and the religious stigmata. *Semin Hematol* 1980; 7(3): 192-213.
- 2 Rantnoff OD, Agle DP. Psychogenic purpura: a re-evaluation of the syndrome of autoerythrocytesensitization. *Medicine (Baltimore)* 1968; 47(6): 475-500.
- 3 Agle DP, Ratnoff OD, Wasman M. Studies in autoerythrocyte sensitization. The induction of purpuric lesions by hypnotic suggestion. *Psychosom Med* 1967; 29(5): 491-503.

監修者ワンポイントメモ

Gardner-Diamond症候群は、四肢に生じる有痛の斑状出血に先立つ痛みと、灼熱によって特徴づけられる、まれな女性の疾患です。0.1mL程度の自家赤血球か、赤血球基質を皮内注射すると、注射部位に痛み、腫脹、硬化が起こることより“自己赤血球感作（AS）症候群”とも呼ばれます。また大半の患者は重症の精神神経的症状や、自己誘発性紫斑のような心因性の要素も伴っており、“心理性紫斑病”と呼ばれる場合もあります。

非常に稀な疾患のため、原因や発生頻度は不明で確立した治療法也没有。

MEMO

Ruled lines for writing a memo.

遺伝性出血性毛細血管拡張症

訳：広島大学大学院医歯薬総合研究科小児科学 石川 暢恒

質問 症例

質問 Osler-Weber-Rendu 症候群（遺伝性出血性毛細血管拡張症：HHT）はどのように治療したらよいですか？

症例1 私たちは重症 Osler-Weber-Rendu 症候群の患者（高齢女性）を担当しています。彼女は再発性に急性貧血を伴う重度歯肉出血をずっと起こしています。私たちは、デスモプレシン（DDAVP）をトラネキサム酸と併用することや塞栓術を考慮しています。このような患者の治療に DDAVP を使った経験をお持ちでしょうか？
また、他の治療方法のお勧めはありますか？

症例2 私は Rendu-Osler 症候群の10代の患者を担当しています。彼には重度の咽喉頭出血に対してレーザー照射の治療歴があります。レーザー治療は副作用を伴わずに長期間行うことは不可能です。唯一の代替療法は咽喉頭・喉頭の移植になります。どなたか同様の患者の経験をお持ちでしょうか？ 消化管の血管異形成症に対する治療として時々考慮されるエストロゲン-プロゲステロン療法は効果があるでしょうか？

回答

Kevin Rickard, MD
Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, Australia

Rendu-Osler 症候群 /HHT は表層の毛細血管拡張病変から出血を生じる稀な出血性疾患です。多くは鼻と口にみられますが、消化管や他の場所からの出血もみられます。この疾患は1896年にパリの Rendu によって最初に報告されました。臨床的スペクトラムは、現在では、内臓における血管異常や肺や肝臓循環でみられる動静脈奇形も含む幅広いものとなっています[1]。肺循環における動静脈奇形は低酸素血症や奇異性塞栓を生じ、肝臓における動静脈奇形は結果として鬱血性心不全を生じます。

HHT は常染色体優性遺伝形式の遺伝性疾患であり、年齢関連性の表現型を示し、死亡するまで症状が持続します。同じ家系内でも個々で幅広く異なった症状を呈することもあります。

現在では、HHTの原因遺伝子として少なくとも染色体9番, 12番, その他の3つに遺伝子座が推測されています。以下の変異遺伝子が同定されています。9番染色体の endoglin と, 血管内皮細胞に発現する膜貫通型蛋白をコードする12番染色体の activin receptor kinase 1 (ARK1) です。

臨床的治療

この疾患を治療することは極めて困難です。しばしば, 症候論的方法のみが出血を管理できます。以下の知見はこの患者に関して意味があるかもしれません。

HHTの過剰出血を診るにあたって, 他の出血性疾患や出血性素因の除外は重要です。フォンヴィレブランド病 (VWD) の様な疾患や他の血小板機能異常, 例えば鎮痛剤やアスピリン使用による二次的な易出血性素因などです。これらの状態が一つでもあれば, 是正する必要があります。(VWDに対しては第Ⅷ因子濃縮製剤の投与や他の血小板機能異常症には血小板輸注等。)

輸血は貧血を是正するために必要となり, 恐らく長期間の鉄剤内服も出血に伴う二次性の鉄欠乏に対する治療のため必要となります。

抗線溶剤は経口による全身投与の他, 液状トロンビン製剤を局所に併用することもあり, 特にこの女性の患者さんが歯肉出血を生じているときには有用だと思います。局所のトロンビン抗線溶剤混合物 (トロンビンとイプシロンアミノカプロン酸を生理的食塩水に溶解し, ガーゼスワブに浸した物等) も有益かもしれません。

エストロゲン療法はほとんどの血液学の教科書に記載されていますが, 私たちの過去30年間以上にわたるこの病院での経験では, 成功例はありませんでした。そのため私はあまりお勧めしません。

私たちはこの疾患の患者に対してDDAVPを使用した経験はありませんが, 出血の原因が異常血管の物理的な破綻であることから, とても有効なのではないかという考えは持っています。しかし, DDAVPを使用する場合はタキフィラキシー (薬剤の反復投与により効果が漸減する現象) の問題に注意しながら試みなければならないでしょう。

重篤な局所出血が生じる場合には, 卓越した技術を持つインターベンション専門の放射線科医の協力のもとで問題の部位への栄養血管の局所塞栓術が可能かもしれません。肺や肝臓循環における動静脈奇形に対しては, 塞栓術がしばしば非常に有効です。

Rendu-Osler-Weber 症候群の患者の出血の治療はしばしば困難であり、いくつかの治療上の選択肢が提示されています。

動脈結紮や放射線照射，局所圧迫，血管収縮剤の局所投与や凍結手術が一時的治療法としてありますが，恒久的なものとは考えられていません。DDAVP やトラネキサム酸，アミノカプリン酸などの止血剤を用いた全身治療は理論的に良い代替療法となるはずですが，しかし，Medline で検索すると，フォンヴィレブランド因子活性の低下のないこうした患者の管理において，DDAVP の有効性を示す明らかなデータはありません。

経口トラネキサム酸の使用は Rendu-Osler-Weber 症候群以外の患者の鼻出血の管理においては研究されています[2]。これらの患者では，プラセボ群と治療群との間の重症再出血の頻度に差はみられませんでした。トラネキサム酸で治療された患者は軽度または中等度の再出血はほとんどみられませんでした。トラネキサム酸ゲルの局所投与は，初期出血と再出血両方に対し，プラセボゲルと比べても有効性は乏しいものでした。

エストロゲンの使用やエストロゲン / プロゲステロン併用に関するデータはいくつかあります。ホルモン療法の作用の実際のメカニズムは不明です。しかし，ホルモン療法は患者の鼻孔の扁平上皮を厚くし，内膜の状態を改善するという論拠があります。

いくつかの非コントロール試験において Rendu-Osler-Weber 症候群の患者の再発性鼻出血に対する全身的なエストロゲン療法やエストロゲン-プロゲステロン療法の有効性が指摘されています。また，ランダム化プラセボ-コントロール試験では，消化管の血管奇形からの出血を起こした患者に対して赤血球輸血が有意に減少したことが示されています[3]。

結論として，Rendu-Osler-Weber 症候群の患者の出血に対する治療に関しては DDAVP とトラネキサム酸の有効性の根拠はほとんどなく，エストロゲン-プロゲステロン療法の有効性はそれに比べると多くの根拠があります。しかし，これらの患者に対して，DDAVP をトラネキサム酸と併用することは試す価値があります。第2段階の治療としてホルモン療法が考慮されるべきです。どの治療を選択するにせよ，患者には治療前，中には，効果を上げるまで日記をつけて頂くことを勧めるべきです。

私たちのエストロゲンとプロゲステロンを使用した個人的な経験では，一人の患者に使用しましたが，満足のできる結果は得られませんでした。

HHT 患者の治療は厄介であり、スムーズにはいきません。局所圧迫や血管収縮剤の局所投与、化学凝固、電気凝固は、通常一時的な効果のみです。

HHT 患者に対するアミノカプリン酸 (EACA) の使用経験は限られています。Saba らは鼻出血と消化管出血を起こした 2 人の患者さんに対して低用量 (<2g) の EACA を使用し、早期に効果が得られ持続したことを報告[4] しました。しかし、Korzenick らは他の 3 名の患者に EACA を使用し、無効だったと報告しています[5]。エストロゲン単独の治療効果についての評価は定まっていません。唯一のランダム化されたプラセボ-コントロール試験では、17 名の患者に 4 mg/ 日のバレリン酸エストラジオールが経口投与されました。3 か月後の評価では、プラセボ群 (14 名) に比べ出血の頻度や程度において有意に改善しませんでした[6, 7]。

Harrison は高用量エストロゲンの使用に関して、恐らく最も多くの経験を持っています[8]。彼は 25 年以上にわたり、鼻出血を起こした HHT の患者 67 名の治療に成功しました。彼の推奨では、エチニルエストラジオール 0.25mg/ 日から経口投与で開始し、症状がコントロールできなければ 2 週間後に 0.5mg/ 日まで増量します。出血が一旦コントロールできたら個々にあわせて量を調節することを勧めています。用量は 0.25mg/ 週から 1.0mg/ 週の間で変更することができます。0.25mg/ 週以下の量では通常効果不十分です。主に男性では、これらの投与量で副作用が懸念されます[8]。

McCaffrey らはエストロゲン経口療法によって 16 人の患者を治療しました。開始時用量としてエストロゲン製剤 (プレマリン) 1.25mg/ 日を推奨しています[9]。全体の奏効率は 69% であり、患者の 50% で 6 カ月以上効果が持続しました。子宮の異常出血は治療された女性の 50% にみられました。この研究からでは、最も効果的なエストロゲンの漸増方法や出血コントロールに必要な最低量についての情報は得られません。

ホルモンがどのように働くのか実際のメカニズムはよくわかっていませんが、いくつかの報告では、高用量のエストロゲンが正常の鼻粘膜に形質転換を生じ、ケラチン化した扁平上皮層が厚くなることが示されています[8]。ホルモン療法前後で HHT 患者の血管病変を電子顕微鏡で調べた研究では、norethynodrel 5mg と mestranol 0.75mg を併用し改善が認められました[10]。

HHT 患者に対するエストロゲン-プロゲステロン療法はエストロゲン単独療法よりも効果的なことが、いくつかの非コントロール試験で示されています。この併用療法によって副作用も軽減できます。Van Cutsem らは消化管の血管奇形を持つ患者 (6 人の HHT 患者) に対し、前方視的二重盲検交差試験を行いました。6 ヶ月間のエストロゲン-プロゲステロンの連日経口投与 (0.05mg のエチニルエストラジオールと 1mg のノルエステテ

ロン) とプラセボを比較しました。その結果, このホルモン併用療法はプラセボにくらべ, 輸血の必要性を有意に減少させていました[3, 11]。

さらに侵襲的な治療, パルスダイレーザーやNd:YAGレーザーなどは症状の一時的な改善をもたらしますが, 長期的な効果についてはさらなる研究が必要です。塞栓術の役割はまだ明らかでありません。

これまでみてきましたようにHHT患者の治療は困難であり, 毛細血管拡張の変化に加えて, 他の因子も出血に関与します。エストロゲン単独使用は通常量であれ高用量であれ, 高頻度に副作用を生じます。私たちは, エストロゲン-プロゲステロン併用療法を試してみるのが合理的ですが, どんな治療を行うにせよその効果は個々に差があると考えています。

参考文献

- 1 Peery WH. Clinical spectrum of hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu disease). *Am J Med* 1987; 82(5): 989-97.
- 2 White A, O'Reilly BF. Oral tranexamic acid in the management of epistaxis. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1988; 13(1): 11-16.
- 3 Van Cutsem E, Rutgeerts P, Vantrappen G. Treatment of bleeding gastrointestinal vascular malformations with oestrogen-progesterone. *Lancet* 1990; 335 (8695): 953-5.
- 4 Saba HI, Morelli GA, Logrono LA. Brief report: treatment of bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia with aminocaproic acid. *N Eng J Med* 1994; 330(25): 1789-90.
- 5 Korzenik JR, Topazian MD, White R. Treatment of bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia with aminocaproic acid. *N Eng J Med* 1994; 331(18): 1236.
- 6 Vase P. Estrogen treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia. A double-blind controlled clinical trial. *Acta Med Scand* 1981; 209(5): 393-6.
- 7 Vase P, Lorentzen M. Histological findings following oestrogen treatment of hereditary haemorrhagic telangiectasia. A controlled double-blind investigation. *J Laryngol Otol* 1983; 97(5): 427-9.
- 8 Harrison DF. Use of estrogen in treatment of familial hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope* 1982; 92(3): 314-20.
- 9 McCaffrey TV, Kern EB, Lake CF. Management of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. Review of 80 cases. *Arch Otolaryngol* 1977; 103(11): 627-30.
- 10 Menefee MG, Flessa HC, Glueck HI, Hogg SP. Hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu disease). An electron microscopic study of the vascular lesions before and after therapy with hormones. *Arch Otolaryngol* 1975; 101

- (4): 246-51.
- 11 Van Cutsem E, Rutgeerts P, Geboes K, Van Gompel F, Vantrappen G. Estrogen-progesterone treatment of Osler-Weber-Rendu disease. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10 (6): 676-9.
 - 12 Haitjema T, Westermann CJ, Overtom TT, Timmer R, Disch F, Mauser H, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu disease) : new insights in pathogenesis, complications, and treatment. *Arch Intern Med* 1996; 156(7): 714-19.

監修者ワンポイントメモ

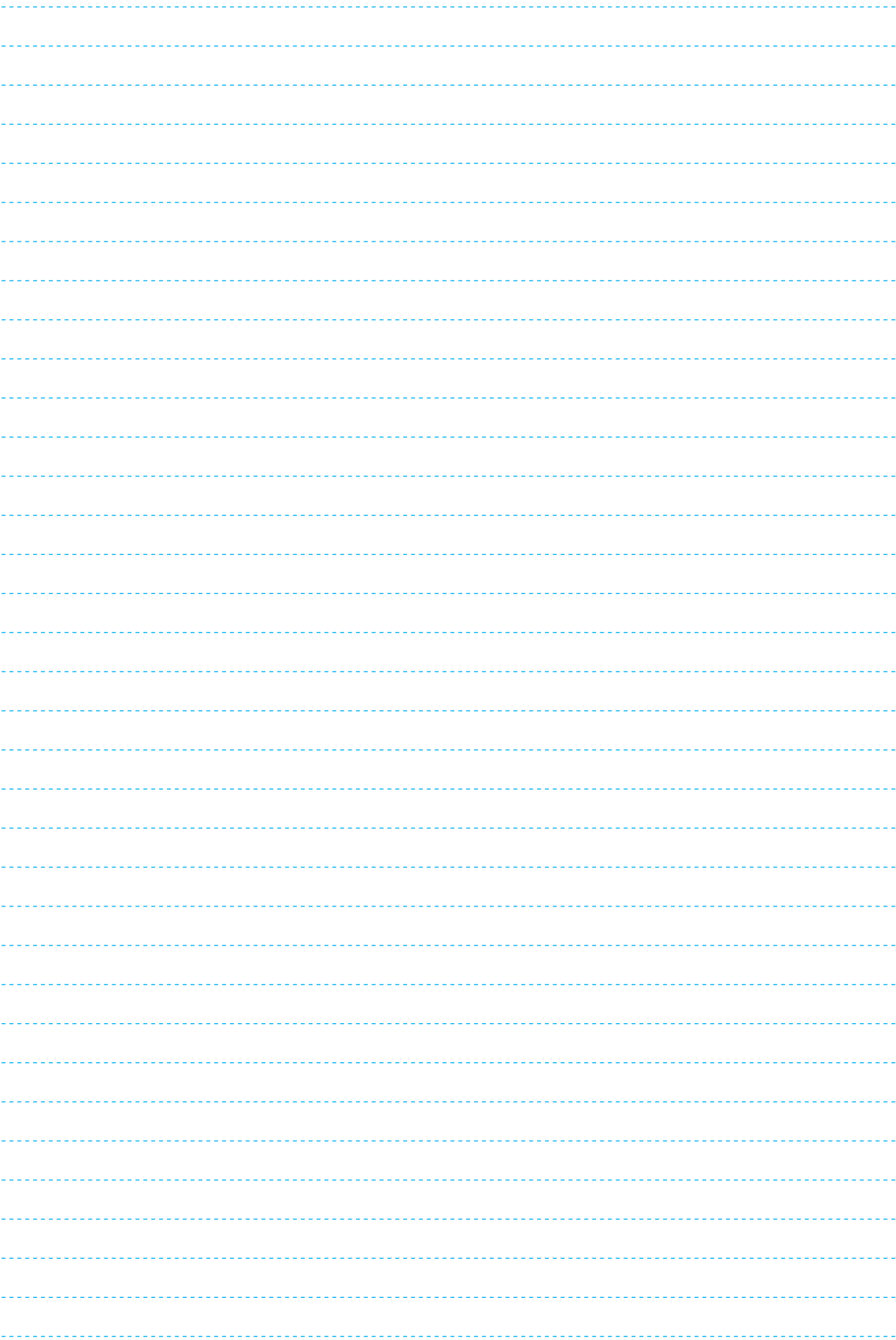
遺伝性出血性毛細血管拡張症（HHT）は、出血傾向を来す常染色体優性遺伝の疾患です。このHHTの原因遺伝子として、endoglin とactivin receptor-like kinase type I（ALK-1）という遺伝子があり、endoglinの変異はHHT1（1型）に、ALK-1の変異はHHT2（2型）に関係しています。男女差はなく、10万人に1-2人の発生頻度とされています。

①繰り返す鼻出血、②皮膚や粘膜の毛細血管拡張、③内臓（肺や消化管）の動静脈瘻、④一親等以内の家族歴、これら4項目のうち、3つ以上あると確診例とされます。

治療はほとんど対症療法で、到達可能な毛細血管拡張症はレーザー切除で治療します。動静脈瘻は外科的切除または塞栓治療を行います。出血させないために、文章にあるようなホルモン療法も選択されることがあります。

MEMO

MEMO

The page contains 24 horizontal dashed lines in a light blue color, spaced evenly down the page, intended for writing a memo.

遺伝性ビタミンK依存性凝固因子欠乏症と妊娠

訳： 広島大学大学院医歯薬総合研究科小児科学 石川 暢恒

質問 症例

私たちは、妊娠13週の遺伝性ビタミンK依存性凝固因子欠乏症の若年女性を担当しています。彼女は小児期に実際の出血症状を伴わない多発性の打ち身と血腫を生じた既往があります。私は専門家の方々にこのような状況をどのように扱うべきか伺いたいと思います。

- ・ 妊娠中は抗血栓薬の予防投与が推奨されますか？
- ・ 妊娠中あるいは分娩時に新鮮凍結血漿（FFP）を使用するべきでしょうか？
- ・ 38週で計画出産を行うべきでしょうか？ それとも満期まで待つべきでしょうか？
- ・ 帝王切開と普通分娩ではどちらが推奨されますか？

回答

Miguel A. Escobar, MD

University of Texas Health Science Center at Houston and Gulf States Hemophilia and Thrombophilia Center, Houston, Texas, USA

これは確かに興味深く稀な症例です。

私の知っている限りでは、遺伝性ビタミンK欠乏症の患者の妊娠に関する文献は見当たりません。私は自分の意見といくつかの疑問を提示したいと思います。

この患者はビタミンKに反応しますか？ 高用量のビタミンK（100mg/日まで）に部分的な反応を示す患者さんが存在し、それらの患者は血漿交換療法を避けることができる可能性があるため、私はこの点を確認することが重要だと思います。

ビタミンK依存因子のベースラインの値はどのくらいでしょうか？ ビタミンK依存因子の活性を確認することが理想的であり、もし30%以下なら出血のリスクは増加します。この症例の場合、もし活性がかなり低ければ、妊娠中に週に1-2回新鮮凍結血漿（FFP）を使用することを考慮してもよいでしょう。他方で、プロテインCとSも低ければ血栓のリスクも高まるため、私はやはりFFPの使用を提案します。私は血栓予防を行うことには否定的です。

分娩中は、活性が50%以上を維持できていれば安全と考えます。帝王切開が必要ならば、部分血漿交換で50%まで活性を高めることが必要になるかもしれません。他の選択肢としては、プロトロンビン複合体濃縮製剤（PCC）の低用量の使用が挙げられます。PCCの使用時に血栓が生じ得ることを認識しなければなりません。

当然全ての血漿由来製剤は考え得る病原体のスクリーニングを受けるべきです。私は患

者に対し治療の予期される効果と起こり得る不利益について全て説明し、治療計画に対する同意を書面で得ることにしています。

回答

Johannes Oldenburg, MD
University Clinic Bonn, Bonn, Germany.

私は Miguel Escobar の大変有意義なコメントに別の側面から付け加えたいと思います。

ビタミンK依存性凝固因子欠乏症の新生児は周産期に出血のリスクが高いことを示す根拠があります。新生児は生理的なビタミンK欠乏状態にさらされるため、周産期の出血により診断されます。

妊娠中にビタミンKの需要が増大するため、ビタミンK依存性凝固因子の活性が低下し、結果的に出血のリスクが増します。私たちは、そのような患者ではビタミンK依存性凝固因子活性がビタミンKレベルにとりわけ鋭敏になっていることを示すデータを持っています。そのため、妊娠中にビタミンK依存性因子を頻回に測定することは重要であると思います。

ほとんどの患者（ビタミンKエポキシドレダクターゼ複合体に欠損を有するほとんどすべての患者さんとカルボキシラーゼ遺伝子に変異を持つ患者さんの一部）は、少なくとも部分的にはビタミンKの経口投与に反応します。患者が小児期の出血の経験からビタミンKに反応することが知られている場合で凝固因子活性が30-40%以下であるなら、私は低用量のビタミンK経口投与を勧めます。この症例の場合、分娩時の出血のリスクはビタミンK投与でコントロールされるべきだと思われる。

監修者ワンポイントメモ

ビタミンK依存性凝固因子はII, VII, IX, Xであり、後天的には肝疾患による合成障害、腸疾患による吸収不良、医原性（ワーファリンの過剰、抗生剤長期投与など）により減少し、出血傾向を来すことがあります。遺伝性ビタミンK依存性凝固因子欠乏症は、 γ グルタミンカルボキシラーゼ（GGCX）遺伝子またはビタミンKエポキシドレダクターゼ（VKOR）遺伝子の変異によって発症します。また線溶因子であるプロテインC, S, ZもビタミンK依存性の蛋白なので、同様に減少していると思われる。

治療はビタミンKの内服、反応が悪い場合、あるいは早急な止血が必要な場合はFFP輸血、プロトロンビン複合体製剤の投与となります。プロトロンビン複合体製剤は日本では使用困難なため、活性化プロトロンビン複合体製剤（APCC）を代用してもよいでしょう。

グランツマン血小板無力症と消化管の血管異形成

訳：広島大学大学院医歯薬総合研究科小児科学 石川 暢恒

質問 症例

抗血小板抗体を持たない重症グランツマン血小板無力症の患者がいます。この患者は消化管の血管異形成を持つ中年男性です。消化管の異形成と重症出血性疾患、特に一次止血機構が障害される疾患に関連はありますか？ 重症遺伝性出血性疾患の患者で血管異形成の最適な治療はどうすればよいですか？ この患者で多量の出血があった場合、適切な治療方法は何か考えられるでしょうか？

回答

Man-Chiu Poon, MD

University of Calgary, Foothills Hospital, Calgary, Canada

血管異形成は通常消化管でみられる粘膜下の血管奇形であり、加齢とともに消退していく傾向があります。高齢者層では、急性そして慢性出血の原因の可能性として一般的です。出血性疾患のない人の臨床症状は、無症候の人に偶然見つかるものから潜在性の出血、急性の多量出血まで幅広くみられます。重症出血を呈する血管異形成は、一次止血機構が障害される出血性疾患の患者でしばしば報告されています。Fressinaud らの報告にあるように、フォンヴィレブランド因子（VWF）の先天性あるいは後天性の高分子マルチマー欠損症（2型と3型フォンヴィレブランド病（VWD））でみられたり、Vincentelli らによって報告された大動脈狭窄に関連した症例や、Okumura らによって報告されたグランツマン血小板無力症やベルナル・スーリエ症候群のような重症先天性血小板機能障害で認められることもあります[1-3]。血管異形成は局所で高い止血力が生じる状態をもたらすので、血管異形成で生じる出血を防ぐために高分子 VWF マルチマーと血小板の両方が重要になります。その中でも、最も大きな VWF マルチマーが出血を防ぐための血小板-血管内皮下相互作用に必要になります。血管異形成では、一次止血機構の異常のある患者で重大な出血を生じやすい（しばしば関連性が報告されている）ですが、血管異形成の進行には必ずしも関与しません。

文献と経験から言えることは、出血性疾患が存在する、しないに関わらず、全ての消化管出血に対し有効な治療手段は存在しません。重度の一次止血機構の疾患と血管異形成と

の合併患者では、出血を防ぐためにホルモン療法は合理的です。グランツマン血小板無力症の患者においてオクトレオチドや ethinylestrial, ノルエスチテロンを組み合わせ、また VWD 患者においてホルモン療法やオクトレオチドを用いて血管異形成からの出血を防ぐことができることを示唆する報告もあります[4,6]。ホルモン療法は出血性疾患のない患者でも有効ですが、2つの臨床研究によってこれらの患者の再出血はホルモン療法では防げないことが示唆されています[7,8]。

血管異形成からの出血を伴うグランツマン血小板無力症では、その患者が血小板不応でなければ、治療の第1選択肢は血小板輸血、抗線溶剤、(可能ならば)局所の凝固能測定、ヘマトクリットを30以上に保つような輸血が含まれるべきです。血小板不応性の患者であれば、遺伝子組み換え型活性化第VII因子(rFVIIa)が使用されます。先天性血小板異常症とrFVIIaの国際レジストリーでは、rFVIIaを使用した方が他の部位に比べて消化管出血の頻度を低下させることが示されていますが、rFVIIa療法は血小板が同時に使用される場合評価不能と定義されています。私たちは、rFVIIaが血小板と同時に使用された時、単剤使用より有効であるかどうかについては十分なデータを持ち合わせていません。

参考文献

- 1 Fressinaud E, Meyer D. International survey of patients with von Willebrand disease and angiodysplasia. *Thromb Haemost* 1993; 70(3): 546.
- 2 Vincentelli A, Susen S, Le Tourneau T, Six I, Fabre O, Juthier F, et al. Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2003; 349(4): 343-9.
- 3 Okumura T, Kanaji T, Osaki K, Kuroiwa M, Yamashita S, Niho Y. Gastrointestinal angiodysplasia in congenital platelet dysfunction. *Int J Hematol* 1996; 65(1): 79-84.
- 4 Coppola A, De Stefano V, Tufano A, Nardone G, Amoriello A, Cerbone AM, et al. Long-lasting intestinal bleeding in an old patient with multiple mucosal vascular abnormalities and Glanzmann's thrombasthenia: 3-year pharmacological management. *J Intern Med* 2002; 252(3): 271-5.
- 5 Bowers M, McNulty O, Mayne E. Octreotide in the treatment of gastrointestinal bleeding caused by angiodysplasia in two patients with von Willebrand' disease. *Br J Haematol* 2000; 108(3): 524-7.
- 6 Chey WD, Hasler WL, Bockenstedt PL. Angiodysplasia and von Willebrand's disease type IIB treated with estrogen/progesterone therapy. *Am J Hematol* 1992; 41(4): 276-9.
- 7 Lewis BS, Salomon P, Rivera-MacMurray S, Kornbluth AA, Wenger J, Waye JD. Does hormonal therapy have any benefit for bleeding angiodysplasia? *J Clin Gastroenterol* 1992; 15(2): 99-103.
- 8 Junquera F, Feu F, Papo M, Videla S, Armengol JR, Bordas JM, et al. A multicenter,

randomized, clinical trial of hormonal therapy in the prevention of rebleeding from gastrointestinal angiodysplasia. *Gastroenterology* 2001; 121 (5) : 1073-9.

監修者ワンポイントメモ

グランツマン血小板無力症は、血小板膜蛋白のGPIIb/IIIaの欠損・異常により血小板凝集能が低下し、出血傾向を来す遺伝性疾患です。PT, APTTなどの凝固系検査値は正常ですが、出血時間の延長や血小板凝集能検査の異常を認めます。CD41 (GPIIb) に対するモノクローナル抗体を用いて、フローサイトメトリーで解析することでも診断できます。

文中“オクトレオチド”の商品名はサンドスタチンで、日本では消化管ホルモン産生腫瘍、先端巨大症、下垂体巨人症などの治療に用いられています。また2004年には癌患者における消化管閉塞に伴う消化器症状の改善の適応を取得しています。

ノルエステロンは商品名プリモルトで経口避妊薬として使用されており、ethinylestrialも同様の薬剤のようです。エチステロンとエチニルエストラジオールの合剤も商品名オーソ777-21として使用されています。

MEMO

MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing.

グランツマン血小板無力症と妊娠

訳： 広島大学大学院医歯薬総合研究科小児科学 石川 暢恒

質問 症例

質問 妊娠しているグランツマン血小板無力症の患者をどう管理していますか？

症例 私たちは若年のグランツマン血小板無力症の患者を診ています。彼女は妊娠26週で、血小板輸血の既往があります。現在まで出血の問題は生じていません。私たちは、この患者の分娩時と分娩後の管理についてのご意見を伺いたいのです。分娩は計画的に38週で行うべきでしょうか？ 彼女が抗HLA・血小板抗体を持っていた場合、予防・治療の最も良い選択肢は何でしょうか？ 分娩導入前後で血小板を投与するべきでしょうか？ 抗線溶剤を使用するべきでしょうか？

回答

Man-Chiu Poon, MD

University of Calgary, Foothills Hospital, Calgary, Alberta, Canada

実際のところ、グランツマン血小板無力症の女性が妊娠した場合の管理についてはエビデンスに基づいたガイドラインは存在しません。胎盤早期剥離や子癇などの異常な状況が無ければ、妊娠中の出血は通常問題になりません。しかし、分娩中と分娩後の出血のリスクはあります。出血の管理のための血小板輸注は依然として標準的な治療法です。マイナスの側面としては、HLA, GPIIb/IIIa に対する同種血小板抗体が出現し、将来の血小板輸血を無効にしてしまう可能性があげられます。GPIIb/IIIa 抗体は母体循環から胎児へ進入し、新生児血小板減少症を発症し、頭蓋内出血を含む出血性病変を生じる可能性もあります。このため、以前血小板輸血が行われた既往があるか、多胎出産を控えているグランツマン血小板無力症の女性患者については、胎児の血小板減少のリスクを見積もり選択し得る治療選択肢を考慮するために、妊娠中は血小板抗体をモニターするべきでしょう。

グランツマンの患者の出血に対する治療の代替療法は、遺伝子組み換え型活性化第VII因子です。特に、同種抗体が存在することによって既に血小板輸血に抵抗性を示す患者で期待されますが、妊娠中に使用された経験は限られています。この治療が失敗したなら、免疫吸着などで血小板抗体を減少させ血小板濃縮製剤を使用できるようにする方法を考慮するでしょう。遺伝子組み換え型活性化第VII因子製剤 (rFVIIa) は、特に妊娠中の女

性に対してはボラス輸注で用いられるべきでしょう。

38週で分娩を予定するか、満期になるのを待つか、判断の分かれるところですが、私は満期になるのを待つ方が好ましいと思います。先に示しましたように、rFVIIaは抗HLA・血小板抗体を持つグランツマン血小板無力症の妊娠女性に対し治療選択肢となります。分娩直前にこの薬剤を投与するのか、分娩後出血が生じた時のみに限るのかもまた、判断が分かれるところですが、私は出血を防ぐために分娩直前にrFVIIaを予防投与する方が好ましいと思います。私は分娩時や分娩後期間に抗線溶剤を使用するのは避けます。

監修者ワンポイントメモ

グランツマン血小板無力症は血小板膜蛋白GPIIb/IIIa欠損・異常による血小板の機能異常ですから、止血治療の原則は血小板輸血です。しかし、輸血された正常血小板の膜蛋白GPIIb/IIIaに対する同種抗体を産生し、容易に血小板不応になることが問題となります。

rFVIIa（ノボセブン）は血小板活性化させることが知られており、機序は不明ですがグランツマン血小板無力症の止血治療に用いて有効である、とする報告は多くあります。日本では未承認ですが、ヨーロッパでは2004年に“血小板輸血不応性のグランツマン血小板無力症の止血治療”の適応を取得しています。

MEMO

rVIIa (ノボセブン) と Wiskott-Aldrich 症候群

訳：広島大学大学院医歯薬総合研究科小児科学 石川 暢恒

質問 症例

私たちは重症血小板減少症，免疫不全，湿疹（血小板とリンパ球の sialoglycoprotein 欠損のない variant Wiskott-Aldrich 症候群）を呈する乳児を提示します。この患者は前額部にプラム程の大きさの大きな皮下出血，骨膜下出血を発症しました。その時の血小板数は $10,000/\mu\text{l}$ でした。出血は3時間ごと4回の rFVIIa ($30\mu\text{g}/\text{kg}$) 投与で治療されました。この治療は出血を止めるのに効果的であり，24時間後の血小板数は $33,000/\mu\text{l}$ でした。このような患者に対する rFVIIa 治療についてアドバイスがありますか？

回答

Ulla Hedner, MD, PhD

University of Lund, Malmö, Sweden and Novo Nordisk A/S, Denmark

遺伝子組み換え型 FVIIa は，血小板減少症を含む血小板障害の患者に限定的に使用されています。グランツマン血小板無力症の患者の多くと少数のベルナル・スーリエ症候群の患者，少数の血小板無力症の患者で止血が誘導されることが報告されています[1-4]。ストレージ・プール病のような欠損症の中にも rFVIIa が止血を誘導する患者が存在します。しかし，一方で失敗例も報告されています。報告されている使用量は90から270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ までかなり幅がありますが，ボラス静注で使用されます。2-4時間間隔で数回使用されます。初期に高用量を使用する条件で必要量を少なくする傾向があるようです。Wiskott-Aldrich 症候群に関しては，私は出血に対して rFVIIa を投与された患者を1名知っているだけです。

要約すると，あなたの患者は出血時に rFVIIa の恩恵を受けられるようです。あなたは90-180 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を投与してみて出血に対する臨床効果をもてよいかもかもしれません。最初の量で無効ならば，量を増やしてみてもよいでしょう。ある程度有効ならば，2-3時間間隔で2回目を加えてみましょう。

参考文献

- 1 Tengborn L, Petruson B. A patient with Glanzmann thrombasthenia and epistaxis successfully treated with recombinant factor VIIa. *Thromb Haemost* 1996; 75(6): 981-2.
- 2 Poon MC, Demers C, Jobin F, Wu JW. Recombinant factor VIIa is effective for bleeding and surgery in patients with Glanzmann thrombasthenia. *Blood* 1999; 94(11): 3951-3.
- 3 Peters M, Heijboer H. Treatment of a patient with Bernard-Soulier syndrome and recurrent nosebleeds with recombinant factor VIIa. *Thromb Haemost* 1998; 80(2): 352.
- 4 Kristensen J, Killander A, Hippe E, Helleberg C, Ellegard J, Holm M, et al. Clinical experience with recombinant factor VIIa in patients with thrombocytopenia. *Haemostasis* 1996; 26(Suppl 1): 159-64.

監修者ワンポイントメモ

Wiscott-Aldrich症候群は、血小板減少・湿疹・易感染性を三徴とする先天性免疫不全症で、伴性劣性遺伝形式をとります。血小板やリンパ球の膜糖タンパクの一つに、抗原提示細胞との接着に必要とされるsialoglycoprotein (CD43) があります。Wiscott-Aldrich症候群でWASと呼ばれるタンパクが発現されないと、CD43の分子異常が起こり、主に血小板とT細胞の機能異常が生じるとされています。乳児期・幼児期で細胞性免疫不全による日和見感染症や血小板減少による出血で死亡するケースが多いようです。

検査所見として、血小板減少（小型血小板が多い）、IgA、IgE高値及びIgM低値が特徴的で、診断にはWASの測定あるいはフローサイトメトリーによるCD43の解析が必要になります。

また血液悪性腫瘍の合併頻度が高く、根治的治療法は造血幹細胞移植です。

MEMO

後天性血友病と第二子の妊娠

訳：広島大学病院輸血部 齊藤 誠司

質問 症例

質問 分娩後の後天性血友病の既往がある女性に、第二子の妊娠における再発のリスクに関してどのように助言しますか？

症例1 我々のセンターで中年女性患者が体外人工授精（IVF）の後に、産後抗第Ⅷ因子抗体が発現しました。最高力価は4BUで、それから生命を脅かす出血はなかったことから、彼女はコルチコステロイドにて5ヶ月間だけ治療を受けました。インヒビターの発現から17ヵ月後の第Ⅷ因子活性は38%であり、インヒビター力価は0.6BUで、過去9ヶ月間は安定していました。

症例2 32歳の女性が分娩6ヶ月後に、四肢に重篤な出血を起こしました。彼女は緊急の筋膜切開術を施行され、引き続き難治性の出血を起こしました。術後4日目に、彼女は抗第Ⅷ因子抗体があると診断されました。治療には、遺伝子組み換え型活性化第Ⅷ因子製剤の輸注、トラネキサム酸、プレドニン、シクロフォスファミド、そして免疫グロブリンの静注が必要でした。ベセスダ力価の最高値は14.4BUで、治療後20週での力価は0.4BUでした。

回答

Inge Scharrer, MD
University of Mainz, Mainz, Germany

産後の第Ⅷ因子に対する抗体の最初の記述は1946年に出版されています [1]。しかし、妊娠もしくは産後のどの段階で抗体が獲得されるのかは未だわかっていません。Michielsとその共同研究者たちは、第Ⅷ因子自己抗体は遅くとも出産の2-5ヶ月後に出現するかもしれないとしています [2]。Margoliusらは、妊娠に引き続いて発症するかもしれないと報告しています [3]。

妊娠に関連した第Ⅷ因子に対する自己抗体は、非常に重篤な子宮内出血を引き起こす可能性があり、しばしば子宮摘出が必要となります。胎児もまた影響を受けるかもしれません。例えば、我々は分娩後の大量出血と新生児の脳内出血の発症を経験しましたが、それは自然に改善しました。

後天性血友病患者において、出血エピソードが未治療の場合非常に予後は不良です。産

後の第Ⅷ因子インヒビター形成における自然寛解は報告されていますが、しかし長期間経過した後です [4]。

今までは第二子の妊娠に伴う再発のリスクは予測されませんでした。

回答

Jos Vermynen, MD
University of Leuven, Leuven, Belgium

我々のセンターでは、妊娠と産褥に引き続く期間に起こる産後のインヒビターのリスクに関するデータは持っていません。1998年5月に行われた世界血友病連盟（WFH）の第23回学会で、Yeeらにより提示された抄録には、二人の産後の第Ⅷ因子インヒビター患者が、第二子の妊娠では問題なく経過したと述べられています。

参考文献

- 1 Fantl P, Nance M. *Med J Aust* 1946; 2: 125.
- 2 Michels JJ, Bosch LJ, van der Plas PM, Abels J. Factor VIII inhibitor postpartum. *Scand J Haematol* 1978; 20(2): 97-107.
- 3 Margolius Jr A, Jackson DP, Ratnoff OD. Circulating anticoagulants: a study of 40 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1961; 40: 145-202.
- 4 Hauser I, Gisslinger H, Locker G, Elbl W, Kyrle PA, Pabinger I, et al. Postpartum factor VIII inhibitors. Report of two cases with special reference to the efficacy of various treatments. *Wien Klin Wochenschr* 1993; 105(12): 355-8.
- 5 Yee et al. *Haemophilia* 1998 (Abstract 376).

訳者ワンポイントメモ

後天性血友病A

近年話題になっている後天性の出血疾患で、病態は抗第Ⅷ因子抗体による第Ⅷ因子の低下です。発生率は100万人に1人と言われ、本邦では年間100人ほどの発症があると思われます。男女差はありませんが、発生年齢は20-30歳と60-70歳の二峰性にピークがあります。半数以上で基礎疾患の合併が見られ、自己免疫疾患、悪性腫瘍、妊娠・分娩、薬剤性などが挙げられます。10%で分娩後に起こり、初産の出産後3ヶ月以内に多いとの報告があります。

【妊娠・分娩により発症する後天性血友病の特徴】

- ①80%で初産後に出現します。
- ②自己抗体は60%以上で30ヶ月以内に自然消失しますが、まれに持続性に存在し、第二子の出産の際に胎盤を通じて胎児に移行、致死的な出血を引き起こします。
- ③出産期、分娩後に子宮からの大量出血を起こすため子宮全摘術が必要です。
- ④免疫抑制療法にて78%の患者で自己抗体が消失します。

MEMO

第Ⅸ因子インヒビターの発現

訳：広島大学病院輸血部 齊藤 誠司

質問 症例

第Ⅸ因子インヒビターは血友病 B の治療後以外に、例えば、非血友病患者、血友病 A もしくはその他の疾患の輸血後に発現する可能性がありますか？ 血友病患者における循環第Ⅸ因子インヒビターはどのように治療しますか？

回答

Jeanne Lusher, MD

Wayne State University school of Medicine, Detroit, Michigan, USA

第Ⅸ因子インヒビターに関する質問の回答ですが、それは第Ⅸ因子含有製剤を投与された血友病 B 患者を除いて、ほとんど認めません。非血友病患者で発現するインヒビターのほとんどは第Ⅷ因子に対するものです。

第Ⅸ因子の異常低値はいろいろな後天性の病態(例えば肝細胞疾患やネフローゼ症候群)や乳児期で見られる一方で、これらの状況での低値は別の機序によって起こります。

第Ⅸ因子インヒビターは血友病 B 患者の 1～3% で起こります。；それらは通常重症の血友病 B 患者で、遺伝子の欠失、停止コドン、フレームシフト突然変異の結果起こります。第Ⅸ因子インヒビター保有の血友病 B 患者の治療に関しては、以下のことを念頭に置いておくべきです。：第Ⅸ因子インヒビターは通常生後かなり早期に、第Ⅸ因子に暴露して平均 9～12 日後に発現します。40～50% の症例で、インヒビターの発現はアナフィラキシーや重篤なアレルギー反応に関連しています。第Ⅸ因子インヒビター発現に関連するこれらの重篤なアレルギー反応は一時的である一方で、インヒビターの検出以前、もしくは以降に起こる可能性もあります。ですから、重症血友病 B の低年齢の小児において、最初の 20 回程度の第Ⅸ因子輸注は、そのような緊急事態に対応できる設備のある医療施設で行うことが推奨されています。

もし大量の第Ⅸ因子を頻回使用する免疫寛容導入 (ITI) のレジメによって第Ⅸ因子インヒビターを消失させようとするなら、その成功率は、第Ⅷ因子インヒビターよりも低い(第Ⅷ因子インヒビター保有血友病 A での成功率 80-85% に対して～50%) でしょう。第Ⅸ因子に重篤なアレルギー反応を起こしたことのある患者では、ITI の成功率はより低いことが明らかですし、さらに ITI レジメンを 7～9 ヶ月間行った患者で、10 例程度ネフロー

ゼ症候群発症の報告があります。

“ハイレスポンダー”の第Ⅸ因子インヒビター保有患者における出血エピソードの治療には、活性型プロトロンビン複合濃縮製剤（APCC）もしくは遺伝子組み換え型活性化第Ⅷ因子製剤（rFⅦa）が使用できます。APCCsはおよそ25年以上使用されており、そのため多くの内科医はそれらを使用することに慣れていますが（病院内でも家庭でも）。その効果は患者の第Ⅸ因子インヒビターの力価に依存しません。しかしながら、その効果をモニターする確実に有用な血液検査は何もありません。APCCsは常に出血をコントロールできるとは限りません。；そのため多くの内科医は、第Ⅸ因子（もしくは第Ⅷ因子）インヒビター保有患者における手術に関してAPCCsの使用に頼ることに気が進みません。

その他の治療選択肢としてrFⅦaがあり、血漿由来であるAPCCsとは異なり、遺伝子組み換え製剤です。rFⅦaは活性型因子として知られており、含有量はバイアルのラベルに記載されています。それは大手術、家庭療法、そしてその他全てが失敗したかなり絶望的な状況など幅広い様々な状況下において使用されています。APCCsと同様に、rFⅦaの効果は患者のインヒビター力価には依存しません。しかし、rFⅦaは半減期（およそ2.5時間）が短いため、外科手術もしくは重篤な出血エピソードでは、ボーラス投与量を頻回の間隔で繰り返さないといけません。APCCsと同様に、効果をモニターする確実に有用な血液検査は何もありませんし、そしてこの製品も全てに効果があるわけではありません。

しかし、rFⅦaの輸注に伴う止血は受傷部位に限られることが明らかになっています。少数例の播種性血管内凝固で、rFⅦaを使用して血栓性塞栓症もしくは心筋梗塞が見られましたが、そこには明らかに他に素因がありました。これらはグラム陰性菌性敗血症、狭心症や動脈硬化性冠動脈疾患の既往歴です。出血エピソードを治療する全ての治療薬に関してもそうですが、rFⅦaによる早期の治療は非常に重要です。急性関節内出血もしくは他の出血エピソードは、発症後できる限り早期に治療されれば、ほとんどrFⅦaの1～2回の投与で管理できます。

インヒビターを保有し、どの第Ⅸ因子製剤に対してもアナフィラキシー反応を起こす血友病B患者では、rFⅦaは全く第Ⅸ因子を含まないため、APCCsとは対照的に、明確な治療選択と言えます。

訳者ワンポイントメモ

血友病B患者における第Ⅸ因子インヒビター発現の頻度は、血友病A患者における第Ⅷ因子インヒビター発現の頻度（15～52%）と比較して、1/5～1/10程度です。*Text book of Hemophilia*には、その理由として以下のことが挙げられています。

- ① 血友病Bでは重症の率が30%と、血友病Aの重症の率60%より低い。
- ② 第Ⅸ因子の分子量は第Ⅷ因子の分子量と比較して約1/5であり、インヒビターが結合するエピトープがより少ない可能性がある。
- ③ 循環動態における第Ⅸ因子のタンパク質濃度（5 μ g/ml）が、第Ⅷ因子のそれ（100ng/ml）よりも高く、重症患者でも免疫寛容を誘導するのに最低限十分な抗原量が存在している。
- ④ 第Ⅸ因子の分子構造が他のビタミンK依存性の凝固因子と類似している。

活性型プロトロンビン複合濃縮製剤（APCC；ファイバ®）；複数の凝固因子（第Ⅱ，Ⅶ，Ⅸ，Ⅹ及び各々の活性型）を含む製剤で、第Ⅷ及び第Ⅸ因子が関与する凝固経路を迂回（バイパス）して止血を促進します。投与方法は50～100単位/kgを1～2回/日、20分以上かけゆっくりと静脈注射します。1日の総輸注量は200単位/kgを越えないようにします。

MEMO

MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing.

末期肝臓疾患と外科手術

訳：広島大学病院輸血部 齊藤 誠司

質問 症例

私は、椎間板ヘルニアの治療のため待機的脳神経外科手術を行う予定の患者を診ています。彼はC型肝炎とヘモクロマトーシスと急性間欠性ポルフィリン症を合併しています。彼の血小板数は60-70K/ μ lですが、血小板輸血にて上昇します。彼のベースラインのプロトロンビン値は正常の33%で、2単位の血漿製剤で44%までしか上昇しません。彼の第Ⅶ因子レベルは正常の42%で、2単位の血漿製剤で49%までしか上昇しません。その他の凝固因子はおおよそ50%で、血漿製剤輸注の反応はわずかです。彼のプロトロンビン時間（PT）は14.6秒（正常13.2秒まで）です。活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）は34.7秒（正常33.0秒まで）です。フィブリノゲン値は正常です。みなさんには彼のために次の点を明確に示して頂けませんか？（a）手術すべきかどうか。（b）術前の血漿製剤以外の治療。（c）遺伝子組み換え活性型第Ⅶ因子製剤を使用の有無。もしくは（d）待機的脳外科手術の性質を考えれば手術を延期しますか？

回答

Barbara A. Konkle, MD

University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, USA

肝臓疾患とそれに関連した凝固障害のある患者における処置には、様々な出血の危険があります。これは多くの凝固因子の合成低下、線溶系酵素のクリアランス障害による線溶亢進、後天性のフィブリン合成障害、そして脾機能亢進とトロンボポエチン合成低下の両方/もしくは一方により起こる血小板減少症、といった複合的な原因によって起こります。また低いグレードの播種性血管内凝固の存在もあるかも知れません。PT、APTTと血小板数を含む一般的に用いられる血液スクリーニング検査では、出血のリスクやそれらの欠乏を反映しない場合があります。とりわけ、PTはそれのもととなる因子レベルの良い予測値にはなりません。

Chowdhuryらの研究では、INRsの軽度上昇した人の多くは因子レベルが0.30U/ml以上であることがわかっており、止血能があると考えています[1]。彼らはまた、15U/kgの新鮮凍結血漿製剤（FFP）の投与は、低い因子レベルを治療レベルまで上昇させるのに最小限の効果があると示しています。30U/kgのFFPを投与された患者は、低い活性レ

ベル（第Ⅴ因子で10%程度と低値）でも、因子レベルは全て0.30U/mlより高く上昇しました[2]。その提示した患者におけるFFP投与への反応による因子レベルの上昇は、この論文の知見に一致しています。

肝臓疾患において凝固因子の複合的な欠乏が、どれくらい出血のリスクを高めるのかはわかりません。しかし、一つの因子だけが減少した時に見られるものより重篤なように見える場合があります。ですから、我々は0.30U/mlのカットオフ値の使用が、肝臓疾患患者で当てはまるかはわかりません。患者の病歴と身体所見より、出血のリスクに関する認識を得ることができ、そして出血兆候のない人よりもある人に、より注意深く取り組むことができます。とりわけ線溶も評価できる止血測定法はこの状況において有用かも知れませんが、まだ前向きの方法において評価されたわけではありません。

急性間欠性ポルフィリン症では、特に麻酔に関連する付加的な医療行為のリスクが加わります。出血リスクの高い合併症がある患者では、待機的手術は注意深く考慮されるべきであり、特に出血がもし起こったとすれば、悲惨になる可能性があります。提示されたような比較的軽い凝固障害のある患者でも手術が施行されたとして、凝固異常を正常化するために適した量で、さらに必要なら血小板輸血も行えば、rFⅦaがFFPよりもより有効である、とするデータは何もありません。

編者脚注

単に大量血漿輸血による循環への負荷を避けるために、FFPの代わりにrFⅦaの使用を考慮する内科医もいます。重篤な肝臓疾患を合併した患者において、明らかに出血リスクのある場合待機的手術を受けさせる前に注意を払うとするKonkle医師に我々も見解が一致します。

訳者ワンポイントメモ

肝臓で産生される凝固因子・線溶因子およびそれらの阻害因子として、第I (fibrinogen)、II (prothrombin)、V、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII因子、プレカリクレイン、高分子キニノゲン、アンチトロンビン、プロテインC、プロテインS、プラスミノゲン、 α 2-プラスミノゲンインヒビター等が挙げられます。急性肝炎ではPT、APTTの延長が認められ、急性肝不全に至るとさらにフィブリノゲンを初めとする肝での産生蛋白は減少し、出血症状を認めます。肝硬変ではさらに消費性凝固障害の病態も呈しています。胆汁性肝硬変、閉塞性黄疸ではビタミンK依存因子の低下が著明で、PTは著しく延長し、強い出血症状を呈します。肝硬変患者ではvWF切断酵素(vWF-CP)別名ADAMTS(adisintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif)-13の活性が低下し、vWF抗原量・活性がともに上昇していることが報告されており、これが肝硬変患者での血小板数減少や血小板機能異常に影響していることが示唆されます。

文中、線溶も評価できる止血測定法、とはTEGまたはROTEGと呼ばれているものと思われます。

MEMO

MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing.

急性 DIC に対する治療

訳： 広島大学病院輸血部 齊藤 誠司

質問 症例

成人，小児，新生児における，敗血症性と非敗血症性の急性播種性血管内凝固（DIC）に対する近年の治療は何でしょうか？

回答

Sam Schulman, MD, PhD

Hamilton Health Sciences - General Hospital, Hamilton, Ontario, Canada

急性 DIC が疑われた際には，患者の治療を速やかに開始すべきです。たいていは敗血症，産科的合併症，外傷，悪性腫瘍などの原因が引き金となり，消費性凝固因子欠乏が原因で播種性微小血栓や出血の症状を認めます。一度止血系のスクリーニング検査を行ったら，少なくとも 3-4 単位の新鮮凍結血漿（FFP）の輸注にて治療を開始すべきです。同時に，凝固系カスケードを活性化している刺激を取り除くための対処を行うべきです。これは敗血症の症例では抗生物質による治療，骨折の固定，適切な酸素化，十分な除痛などを意味します。播種性微小血栓の形成に伴う虚血期が依然として続き，もし患者の状態が悪化すれば，FFP による治療に少量のヘパリンを加えることで効果があるかもしれません。30IU/kg の量でボラス輸注から始めて，それから 24 時間で 100IU/kg の静脈持続投与を行います。もし患者に出血症状や頭蓋内出血のリスクを伴う白血病があればヘパリンは加えるべきではありません。

もし患者の状態が悪化したり出血したのであれば，私は濃縮アンチトロンビンを加えますが，この時点で可能であればアンチトロンビン活性の測定を行うことが有用です。

もし最初から，DIC が非常に重篤であれば（例えば，あなたが相談された時まで，いくらかの血液製剤と血漿の輸血を既に受けている，産科的合併症あるいは，子宮やその他の部位からの大量出血のある患者），あなたが単に FFP を継続しただけでは，患者が死亡する危険があります。アンチトロンビン活性（20-30%）が非常に低いと想定して，それに応じたアンチトロンビン量を投与しますが，常に FFP は継続します。

継続治療中に濃縮アンチトロンビンを加えないでヘパリンを投与してはいけません。

血小板輸血は避けます。—いくらかの血小板は悪条件にあり，血管作用因子を放出します。これらは DIC を今よりさらに悪化させる原因になります。

トラネキサム酸のような抗線溶薬は避けます。それらの薬剤は多臓器障害を起こす播種

性血栓の除去を阻害します。

回答

Robert L. Janco, MD

Wyeth Pharmaceuticals, Collegeville, Pennsylvania, USA

播種性血管内凝固は血小板と共に凝固因子と制御タンパクの持続的な欠乏を伴い、病的なフィブリンの産生と沈着により特徴づけられる後天性の止血制御異常症です。これは真の病気というより、たいてい多くは敗血症や敗血症性ショック、悪性腫瘍、産科的合併症、広範囲の外傷、毒素や毒液、グラム陰性菌敗血症、そして免疫不全に関連する病的な状態と言えます。感染症の中では、髄膜炎菌性敗血症、グラム陰性菌敗血症、真菌症、そして水痘が、電撃性紫斑病と言われる重篤な DIC の病態に関連する可能性があります。

臨床的もしくは検査的な DIC の診断に関して、近年公表され一般的に受け入れられている診断基準はありません。；しかし、多くの血液学者は、凝固因子の消費と線溶の証明、フィブリノゲンの低値、プロトロンビン時間 (PT) と部分トロンボプラスチン時間 (PTT) の延長、血小板数の低値や減少、そしてフィブリン (ノゲン) 分解産物もしくは D ダイマー値の上昇が存在すべきであると提案しています。DIC の患者の多くは、アンチトロンビン活性の低値とプロテイン C 経路も同様に障害されていることがわかっています。non-overt (潜在性もしくは無症候性) DIC への鋭敏な感度と特異度を持つ可能性のある、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) の二相性波形に関する波形解析のような新しく出現した測定法もあります。これとその他の新しく開発された止血系の検査法は、DIC の発症、重症度、そして究極的にはその治療をより良く予測できる可能性があります。；しかし、そのような情報は比較臨床試験から得られないといけません。

DIC の治療は歴史的に、原因となっている病態や疾患を治療することに依存してきました。さらに、主な問題が出血である患者の中には、欠損した血漿中の因子と血小板の補充により恩恵を受けるものもあるでしょう。理論上もしくは可能性上、主な問題が微小血管のフィブリン沈着である患者では、抗凝固によりフィブリン沈着と消費の周期を停止するかも知れません。；しかし、この方法を支持する比較試験はほとんどありません。一方、Bernard らによる近年の多施設共同の対照二重盲目試験では、敗血症と臓器不全のある成人において、集中治療室で遺伝子組み換えヒト活性型プロテイン C を用いた治療を行い、D ダイマー値の著明な改善、サイトカイン値の低下、そして最も重要な生存率を改善させることが示されました[1]。

この研究は重篤な敗血症のある成人の治療において、最近の進歩を示す一方で、他の誘因もしくは臨床上の DIC の環境に対し適用が証明される必要があります。実際、この研究では非常に血小板数の低い、もしくは出血の危険性が高い状況の患者を除外していました。確かに、試験製剤を受けた患者の中には、投与中に出血の増加を認めたものもありました。しかし、幼児や小児においてこの治療を支持する完了した試験は全くありません。

将来の治療では、抑制的な薬理的物質もしくは組織因子経路インヒビター (TFPI) を用いた組織因子経路の調整を取り入れるでしょう。

回答

Tom Abshire, MD

Emory University school of Medicine, Atlanta, Georgia, USA

DIC 治療の鍵は、それが過剰なトロンビン産生に結びつく凝固系の全身性の病的な活性化過程であることを理解することです。たいてい、全身性のフィブリン形成と次に起こるフィブリンの溶解は凝固因子、血小板の欠乏、過剰なフィブリン溶解と出血に繋がります。しかし時には、フィブリン形成と急激な生体内の凝固系に対する阻害因子の欠乏とフィブリン溶解の阻害は臓器不全、電撃性紫斑病、そして臨床的な血栓症に繋がります。

DIC の原因はたくさんありますが、その一つが敗血症です。DIC を伴う敗血症の多くの症例で、血小板減少を認めます。DIC の診断と治療の指針を手助けする最も有用なスクリーニング血液検査には、PT, APTT, フィブリノゲン, Dダイマー、そして血算があります。しかし、その他の状態（例えば炎症）はスクリーニング検査を修飾してしまふことがあり、慢性もしくは代償性 DIC は正常なスクリーニング検査値である可能性があります。それでこのような状況で診断を下すのは難しいかも知れません。さらに、Dダイマーの上昇は DIC の重要な検査上の特徴ですが、血管外スペースからのフィブリン分解産物の再吸収によって、DIC の回復期で D ダイマーの上昇が長引く可能性があるため、DIC の診断において唯一の検査上の指標ではありません。したがって、どのスクリーニング検査も DIC に特異的なものはありません。時にはフラグメント 1.2 とトロンビン-アンチトロンビン複合体、低いアンチトロンビンもしくはプロテイン C 活性の定量、そしてその他の消費凝固因子の定量、トロンビン活性などを感度よい検査で測定します。

DIC の管理は常に背景にある原疾患の認識と除去に対して向けられるべきです。もし有意な出血があるなら、補充療法（血小板減少と機能不全に対する血小板輸血と、PT/APTT を改善するための FFP, フィブリノゲン減少に対するクリオプレシピテートなど）を行う上で、スクリーニング検査は有用でしょう。

もし大血管の血栓症や臓器不全が臨床的に証明されれば、適切に活性値を測定した後に、低分子ヘパリン (5-10U/kg/h) とアンチトロンビン III またはプロテイン C 濃縮剤の投与もしくは併用が有用かも知れません。ヘパリンによる抗凝固療法の症例では、さらなる出血の増悪の危険を常に念頭に置かなくてはなりません。

抗線溶療法（例えばアミノカプロン酸）の使用では、もし全例に用いたとしても極度の注意を払いますが、基本的に急性前骨髄性白血病と前立腺がんを含む特定の悪性腫瘍に見られるような一次線溶症候群の時にだけ使用するべきです。さらにその時には、ユーグロブリン溶解時間のような検査にて一次線溶症候群を確定すべきです。

優れた DIC の総説は、Scott H と Goodnight Jr と William E. Hathaway の “Disorder

of Hemostasis and Thrombosis: A Clinical Guide”, McGraw-Hill, New York, 2001 にあります。

编者脚注

DIC の診断基準は国際血栓止血学会のウェブサイトにあります。: <http://www.med.unc.edu/isth/welcome> そして診断指針は DIC の小委員会の中にあります。

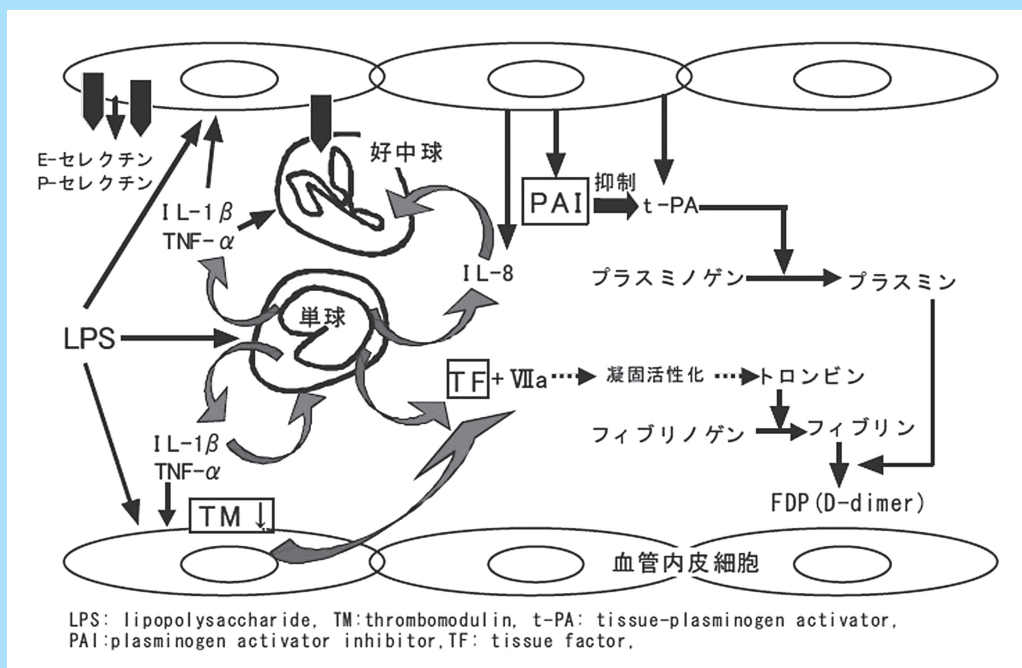
参考文献

- 1 Bernald GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344(10): 699-709.

訳者ワンポイントメモ

敗血症性DIC

LPSやTNF,IL-1などの炎症性サイトカインの作用により、単球/マクロファージや血管内皮細胞から大量の組織因子（TF）が産生され、著しい凝固活性化を生じます。また血管内皮細胞上の抗凝固性タンパクのTMの発現が抑制され、凝固が活性化されます。さらに血管内皮から産生される線溶阻止因子のPAIが過剰産生され、血栓は溶解しにくくなります。



日本血栓止血学会誌17(3)：284～293, 2006 より図を引用

活性化プロテインC（APC；アナクトC®）：PSと第V因子の助けを得て、第Va・第VIIIa因子を不活化し、凝固系活性化を抑制します。本邦では先天性PC欠損症でのみ適応があります。欧米では遺伝子組み換え型APCが重症敗血症で使用されています。SIRSを含めた重症患者に対する一般的重症度を判定するのに用いられるAPACHE IIスコア（acute physiologic and chronic health evaluation）が25以下では効果なく、25以上で有用性があるとの報告があります。

一次線溶（Primary fibrinolysis）：血栓形成とは無関係に、プラスミノゲン活性化因子にて過剰にプラスミノゲンが活性化され、生じたプラスミンがフィブリンを分解する反応です。血栓溶解目的でプラスミノゲン活性化因子を大量に投与したときなどに、循環血液中でプラスミン生成/一次線溶反応が見られます。

MEMO

A series of horizontal dashed lines intended for writing a memo.

MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing a memo.

出血時間 vs PFA-100

訳：広島大学病院輸血部 藤井 輝久

質問 症例

出血性疾患患者の精密検査において、出血時間の役割はまだあるのでしょうか？ フォンヴィレブランド病（VWD）患者の精密検査には、血小板機能解析器（PFA-100）の閉塞時間（closure time）が、感度がよく出血時間より良いとする十分なエビデンスがあります。出血時間はまた、小さな子供や新生児には非常に難しいです。現在多くの臨床検査室では小児と成人両方の出血性疾患の精密検査において、一斉に出血時間検査をやめて、PFA-100の closure time の使用を考えています。専門家の方々への私の質問です：(1) 止血領域の方に一般に受け入れられる考えでしょうか？ (2) closure time の結果が誤解を招く状況があるでしょうか（例：偽陽性または偽陰性）？ (3) 出血性疾患患者の精密検査において、出血時間はいまだに何か役割を果たしているのでしょうか？

回答

Jos Vermynen, MD
University of Leuven, Leuven, Belgium

数年前と違い、私は出血の問題が疑われる患者の最初の精密検査として出血時間を行うことはほとんどなくなりました。Favaloro らの報告にあるように、VWDを検出するためのスクリーニング検査として古典的な出血時間に対して、PFA-100で評価した全ての研究で、PFA-100の感度が優れている点で一致しています[1]。

PFA-100はcapillary装置に全血を通し、高いずり応力を起こし、フォンヴィレブランド因子機能が血小板血栓形成に必要な状況を作り出します。粘着/凝集の不全があれば、結果としてclosure timeが延長します。

一方、全体の検査システムで考えると、PFA-100はVWDに特異的ではありません。；例えば血小板機能異常の患者でもclosure timeは延長します。最終的な診断にはさらなる検査が必要になります。解析器に取り付けるカートリッジには、コラーゲンとエピネフリンかアデノシン二リン酸がコートされた膜があります。ADP添加条件下では、ストレージプール病が隠れてしまいます。しかし、コラーゲン/エピネフリンの膜を用いて延長を認めた場合、通常最近のアスピリン摂取を示します。Gs機能亢進のために血管壁プロスタサイクリンに対して、非常に感度が高い人もいます[2, 3]。そのような患者では、血漿

を用いた血小板凝集能検査や PFA-100 closure time が正常でも出血時間が延長するのが普通です。

結論として、PFA-100 は一次止血の疾患の最初のスクリーニング検査として広く出血時間に代わるものですが、その限界を認識しておく必要があります。PFA-100 が正常でも一次止血の疾患を強く疑う場合には、いまだに必要と言えるでしょう。

参考文献

- 1 Favaloro EJ. Utility of the PFA-100 for assessing bleeding disorders and monitoring therapy: a review of analytical variables, benefit and limitations. *Haemophilia* 2001; 7 (2): 170-9.
- 2 Freson K, Hoylaerts MF, Jaeken J, Eyssen M, Arnout J, Vemylen J, et al. Genetic variation of the extra-large stimulatory G protein alpha-subunit leads to Gs hyperfunction in platelets and is a risk factor for bleeding. *Thromb Haemost* 2001; 86 (3): 733-8.
- 3 Freson K, Jaeken J, Van Helvoirt M, Zegher F, Wittervrongel C, Thys C, et al. Functional polymorphisms in the paternally expressed XLaphas and its cofactor ALEX decrease their mutual interaction and enhance receptor-mediated cAMP formation. *Hum Mol Genet* 2003; 12(10): 1121-30.

訳者ワンポイントメモ

ストレージプール病は先天性血小板顆粒異常症の一病型で、きわめて染色性の低下した灰色の血小板を有するため、Gray platelet症候群（GPS）とも呼ばれます。血小板 α 顆粒とその内容物を欠如することがその病因です。

Gタンパク質は細胞増殖・分化の制御や細胞アクチン骨格の形成、細胞内物質輸送など、さまざまなものに関与しています。通常GDPと結合し不活性型として存在しますが、活性化シグナルによりGDPが遊離し代わりにGTPが結合して活性型になります。そのサブクラスとして、Gs, Gi, Gq, Gtがあります。詳細は生化学、分子生物学の成書をご参照ください。

PFA-100はベーリング社開発の血小板機能解析器です。同じ測定原理で日本にはWBA-Neo（アイエスケー社）があります。共にリストセチンをコーティングした膜はないため、VWDの診断に用いるには問題があります。

Nitu-Walleyらは、PFA-100はVWDの重症度や病型を決定する上での有用性は、ほとんどないとしています（*Haemophilia* 2003; 9: 298-302.）。

コカインと DDAVP

訳：広島大学病院輸血部 藤井 輝久

質問 症例

質問 コカイン使用後どのくらい経てばデスマプレッシン (DDAVP) を投与できるでしょうか？

症例 不幸にもコカインを使用しているタイプ1 VWD の若い女性患者がいます。私たちは、コカインは使用後特に最初の60分で、血管攣縮によると思われる急性心筋梗塞 (MI) が有害事象としてあると理解しています。DDAVP は高齢者の動脈硬化性心疾患の患者には、MI との関連があることが報告されています。コカイン常習で動脈硬化を進める可能性があることを除いたとして、若者においてコカイン使用からどのくらい経てば、DDAVP が使用できるでしょうか？ あるいは全てのコカイン使用者には DDAVP を使用すべきではないでしょうか？ 私たちは明らかに、その患者のコカイン使用をやめさせようとしています、残念ながら私たちの助言には従ってくれません。

回答

Barbara A. Konkle, MD

University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, USA

コカイン使用は、虚血性心疾患や梗塞のリスクを上昇させます[1, 2]。これは以下の点が組み合わさることによって考えられています；(1) 酸素供給が限られている、あるいは固定されているのに心臓の酸素需要が増える。(2) 著明な冠動脈の血管狭窄がある。(3) 血小板凝集の亢進。大きなリスクは、その短い半減期によりコカイン使用後早期にあります。MI のリスクは梗塞のリスクの低いと考えられる群に比べ、使用後最初の60分で24倍に上昇します。しかし効果は、使用後5-15時間にもなると報告されており、その原因はたぶんコカイン代謝産物の効果によるものでしょう。DDAVP はMI のリスクを上げるかも知れませんから、コカイン使用後少なくとも15時間はその使用を待つことが賢明でしょう。VWD に関するよい参考文献は *BLOOD* に見つけることができます[3]。

参考文献

- 1 Mittleman MA, Mintzer D, Maclure M, Tofler GH, Sherwood JB, Muller JE.

Triggering of myocardial infarction by cocaine. *Circulation* 1999; 99(21): 2737-41.

2 Brogen III WC, Lange RA, Glamann DB, Hills LD. Recurrent coronary vasoconstriction caused by intranasal cocaine: possible role for metabolites. *Ann Intern Med* 1992; 116(7): 556-61.

3 Mannucci PM. How I treat patients with von Willebrand disease. *Blood* 2001; 97(7): 1915-19.

訳者ワンポイントメモ

DDAVPの副作用としてMI以外に、発汗、動悸、顔面発赤などがあります。これはMIと同様血管攣縮によって起きる症状と思われます。日本にはDDAVPは静注しかありませんが、これらの症状は静注時間が短いと起きる頻度が高くなるようで、患者によってはシリンジポンプの使用や点滴による投与が必要になるかも知れません。

頻回に使用することにより、効果の減弱や低ナトリウム血症が起きることも知られています。

MEMO

低ナトリウム血症と DDAVP

訳：広島大学病院輸血部 藤井 輝久

質問 症例

小児ではデアミノDアルギニンバソプレシン（DDAVP/デスマプレッシン）治療後、低ナトリウム血症のリスクがあることがよく知られています。最近、私はDDAVP後に付随した症状と低ナトリウム血症を起こした二人の高齢の患者を治療しました。二人の患者とも、術後出血の病歴がある女性の血友病A保因者でした。最初の患者は痔核手術を行うにあたり、DDAVP 0.3 μ g/kgを術中に投与しすぐに退院しました。その後彼女は、外来で12時間おきに0.3 μ g/kgを6回投与されました。5回目の後、その患者は嘔気と頭痛を訴え、救急外来へ紹介となりました。その後DDAVPは投与しませんでした。彼女は1L生食を点滴され帰宅しました。24時間後、彼女は来院し彼女の血清ナトリウムが126と123mmol/Lのため、緊急入院となりました。水分制限とベッド上安静により徐々に回復しました。彼女のルーチンの内服薬には、アンギオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬がありました。

二人目の患者は、ステージ1の大腸癌で部分大腸切除を行い、病院で同様のレジメンを行いました。4回目の後、彼女は眠気と呼吸苦を訴え、重症管理室に入室しました。その患者は急性の肺浮腫とそれに引き続く高血圧性心筋症と診断されました。彼女は標準的な治療で徐々に回復しましたが、彼女の血清ナトリウムは、132mmol/Lへ低下していました。彼女は1.5Lの膠質液の点滴を受け、水分バランスが正になりました。この症例では、他の因子もありそうですが、明らかにDDAVPによって問題が起きました。

これらの重篤な反応は、私が従来から知っているよりも頻繁に起こるのでしょうか？ 高齢であればリスクが高いのでしょうか？ ACE阻害剤または非ステロイド抗炎症剤はリスクを上昇させるのでしょうか？

回答

Louis M. Aledort, MD
Mt Sinai School of Medicine, New York, USA

低ナトリウム血症は、DDAVP 治療を受けた患者では成人でも高齢者でもその恐れがあります。これは患者によって様々ですが、特に DDAVP を 1 日 1 回以上行くと起きやすいようです。水分制限は批判的で、ナトリウム補充より利尿の方が大切です。入院患者であれ外来患者であれ、私は 1 日おきのナトリウムのモニタリングと、130mmol/L 以下に値が下がっている場合には DDAVP をやめることを主張します。有害な反応が起これば、定期的なモニタリングが十分必要になります。

回答

Erik Berntorp, MD, PhD
Lund University, Malmö, Sweden

DDAVP の重篤な副作用は非常に稀です。デスマプレッシンは 2 歳未満の幼児やうっ血性心不全の患者において使用を避けるのであれば、この薬剤は非常に安全と考えることができます。しかし、私たちのセンターでも、12 時間おきに繰り返し投与 (> 4 回) すると血清ナトリウムが低下する傾向が見られたことをお示しします[1]。そこで著者は、繰り返し投与する場合水分摂取を制限することを勧めています。提示された症例はたぶん非常に稀なケースで、特殊な医学的状況によるものでしょう。その報告では投与回数が無意味に多いとしても、彼らは数回のデスマプレッシン投与を受けていました。12 時間おきあるいはそれよりも頻繁に患者を治療する際に注意すべきであったことを、その症例は明らかに証明しています。多くの症例では、デスマプレッシン 1 - 2 回の投与で十分ですが、少なくともトラネキサム酸を併用して約 1 週間まで治療を行うことは可能です。他のオプションとして、投与間隔を延ばすことがあります。

参考文献

- 1 Lethagen S, Frick K, Sterner G. Antidiuretic effect of desmopressin given in hemostatic dosage to healthy volunteers. *Am J Hematol* 1998; 57(2): 153-9.

読者ワンポイントメモ

DDAVPの副作用として水中毒があります。DDAVPは抗利尿ホルモン (ADH) で、腎臓からの水分再吸収が増加し血漿浸透圧が減少します。しかしナトリウムの再吸収は生じないため、低ナトリウム血症となります。

血清ナトリウム濃度が $120 \sim 130 \text{mEq/L}$ (mmol/L) で軽度の疲労感、 120mEq/L 以下で頭痛・嘔吐・精神症状、 110mEq/L に近づくと性格変化や痙攣・昏睡などをきたします。治療は、水分制限、利尿剤の投与、ナトリウム補充ですが、急速にナトリウムイオンを補正すると橋中心髄鞘壊死を起こすことがあります。

三環系抗うつ剤もADH分泌を促進するため、Dr Berntorpが言及している疾患以外では、この薬剤を服用しているうつ病でも注意が必要です。

MEMO

MEMO

Ruled lines for writing a memo.

INRの使い方

訳：広島大学病院輸血部 藤井 輝久

質問 症例

私たちは、ワーファリン/クマジン使用中の患者において専ら国際標準比率 (INR) を用いています。しかし、多くはクマジンを使用していない患者を評価するために INR の値を用いているようです。こういった INR の使い方は適切なのでしょうか？

回答

B. Gail Macik, MD
University of Virginia, Charlottesville, Virginia, USA

INR はビタミン K 拮抗薬 (VKA) 使用中の患者のために開発され標準化されました。そしてこの群における全ての研究で用いられました。それで、ワーファリンやその類似薬使用中の患者に対し、厳格に言うエビデンスに基づいた研究のみ INR の利用を支持します。INR は検査室で使用するトロンボプラスチン試薬の特徴に基づき、プロトロンビン時間 (PT) の測定を標準化するものです。これにより、違うトロンボプラスチン試薬を用いた測定間の変動をなくし、抗凝固の安定したレベルを確定することができるようになりました。INR はもはや“秒”で結果を表示しなくなった検査室では、患者への VKA 投与の有無にかかわらず、非公式ですが全ての PT の単位として報告するのが増えていきました。

しかし、INR は肝疾患患者に直接適応することはできないでしょう。VKA 投与中の患者における INR とは反対に、もし同じトロンボプラスチン試薬を測定に用いないのなら、肝疾患患者における凝固系異常を最もよく表すものでないからです。さらに、違うトロンボプラスチン試薬を用いて検査センターで患者の INR を測定し合成障害の程度を比較しても、意味がありません。このことは肝移植患者の優先順位をつけるときに特に用いられているかも知れません。VKA 投与中の患者で INR が 1.8 と、肝疾患患者で INR 1.8 では、凝固予備能力を評価する上で、必ずしも同じ情報ではないでしょう。

最後に、凝固第Ⅶ, X, V 因子, プロトロンビン, フィブリノーゲンの欠乏している患者は PT が延長しますが、これらの凝固因子の先天的な欠乏は稀です。INR の値の持つ意味は、VKA 投与中に見られる複合凝固因子欠乏と単因子欠乏とは同じではありません。; さらに INR はこれらの患者において、止血予備能力を評価することに用いるべきではな

いと思います。

結論としては、INR は VKA 投与中の抗凝固のモニタリングとしてのみ用いる意味があります。一つの施設内でもしトロンボプラスチンの試薬や測定法が同じであるならば、肝の合成機能の改善や悪化を見る一連の測定結果として INR を用いることはできるかも知れません。INR は単凝固因子欠乏の測定には標準としての意味はありません。

回答

Sam Schulman, MD

Hamilton Health Science- General Hospital, Hamilton, Ontario, Canada

INR システムは、VKa を使用した抗凝固療法を行っている患者において使うことを目的としているのは事実です。ですから、キャリブレーションはされていませんし、抗凝固療法の初期相や純粋な肝機能としては同じような再現性はないでしょう。しかし、スウェーデンで C 型肝炎患者を評価するために INR を用いた数年間の私の経験では、肝機能の評価の一部としてや、移植の必要性を評価するステージングの目的にそれを用いることは可能のように思われます。

回答

Ton Lisman, PhD and Philip G. deGroot, PhD

University Medical Center, Utrecht, The Netherlands

INR の解釈の一つの重要な面ですが、文献上ほとんど言及されていません。INR 測定のために用いられる二つの違う方法があります。迅速法が最も広く用いられていますが、北ヨーロッパ（北欧諸国とベネルクス三国）と日本に限って Owren 法が多く用いられています。迅速法は最終反応混合物において検査検体の 33% を用いて行い、凝固第 VII, X, V 因子、プロトロンビン、フィブリノーゲンに対して鋭敏です。Owren 法は希釈血漿を用いて（最終反応混合物において検査検体の 5%）行い、その試薬にはウシアルブミン由来のフィブリノーゲンと凝固第 V 因子が含まれています。ですから Owren 法は凝固第 VII, X 因子、プロトロンビンに対してのみ鋭敏で、迅速法に比べ検体中のクエン酸のような分析前の要因によって感度が低下します。それで、経口抗凝固療法を受けている患者の PT 値の比較が INR で可能になったという事実はありますが、違う施設間での INR 値の満足のいく調整は未だできていません。

私たちは抗凝固剤を服用していない患者の評価に INR を用いることは一般に反対で、特に経口抗凝固療法を受けていない患者で Owren 法における INR を用いるのには反対です。経口抗凝固療法を受けていない患者で行った Owren 法は、フィブリノーゲンや第 V 因子が補充される結果、偽陰性を起こす可能性があります。フィブリノーゲンや第 V 因子の欠乏あるいはインヒビターは稀ですが、抗凝固療法のモニタリングをする時のものとは別の理由で、INR を決定するために作られた試薬ではなく PT を測定する試薬を用いて、

PTを測定する必要がある全ての患者をスクリーニングすることは助言できるでしょう。

最後に、肝疾患患者においてINRを使用することに関するDr Macikのコメントを考えると、肝疾患患者の止血予備能力を決定するためのINR1.8と、経口抗凝固療法を受けている患者でのINR1.8とでは情報として違うと言うのが正当な気がします。経口抗凝固薬服用中の患者では、ビタミンK依存性凝固因子が欠乏しますが他の全ての止血蛋白は正常に存在します。肝疾患患者では、第V因子や内因系凝固因子（第VIII因子を除く）の低値やビタミンK非依存性抗凝固因子の低値（例：アンチトロンビン）、一次止血と線溶系の障害を合併します。これは止血バランスにおいて別の障害を引き起こし、PTやINRで違う解釈が必要となります。さらに、PTやINRは抗凝固因子に対して感度が悪く内因系を測定するものではないので、肝疾患患者において生体での止血予備能力に対するPTやINRの解釈は正しいものではなく、これは一般に経口抗凝固剤を服用している患者に対する場合に当てはまるものです。

訳者ワンポイントメモ

VKAで最も有名な薬剤はワーファリンです。この薬剤はビタミンK依存性凝固因子を低下させますが、凝固制御因子であるプロテインCやプロテインSも低下させます。ワーファリンを投与するとトロンビン（半減期約4日）よりも先にプロテインC（半減期約6時間）やS（半減期約2日）が低下するため、開始後数日はむしろ血栓症に気をつける必要があります。

肝細胞癌の腫瘍マーカーとして用いられるPIVKA-IIはビタミンK欠乏の場合上昇します。ワーファリン使用者にはこのマーカーは用いない方が賢明と言えます。

単なるビタミンK欠乏の場合、補充により半日でPTは正常化しますが、ワーファリン投与でPTが延長している場合には、中止しても薬剤の半減期が長いいためPTが正常化するには2～3日要します。

MEMO

選択的セロトニン再取り込み阻害薬と凝固障害

訳：広島大学病院輸血部 藤井 輝久

質問 症例

私は、みなさんに次のような質問をしたいと思います。Prozac や他の選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRIs) は、西洋社会では当該疾患の治療に使用されることが多くなっています。これらの使用により、何らかの有意な凝固障害が明らかになったことがありますか？

回答

Craig Kessler, MD
Georgetown University Medical Center, Washington, DC, USA

SSRIs は、リスクとベネフィットの比率や副作用について好ましいことが証明されたため、うつや不安症、強迫神経症に対する治療において、一般的かつ有効的な第1選択薬になっています。これらの種類の薬剤の名称から推測すると、ニューロンにおけるセロトニン (5-水酸化トリプタミン, 5-HT) の再取り込みを選択的に抑制することにより、抗うつ効果を発現するものと思われます。この種類の薬剤における血液の有害事象として時に出血傾向がみられ、それは文献的には、プロトロンビン時間や部分トロンボプラスチン時間、出血時間の延長に関連しています。血小板機能異常の病因機序として *in vitro* では、血小板における 5-HT の取り込みを阻害することが観察され、それによりセロトニンで誘導される血小板の過凝集をこれらの薬剤が防御しているとも言えます。これは血小板の濃染顆粒内のセロトニン貯蔵の減少や欠乏に繋がり、“消耗した血小板”による血小板異常を起こします。ですから理論上、SSRIs 使用中の患者では出血傾向が増加する可能性があります。Alderman らは、SSRI (fluoxetine または paroxetine) 治療開始時と 2, 4 週間後における患者の血小板凝集能について SSRIs の影響を調べました[1]。血小板凝集あるいは凝固異常は何も認めておらず、また異常な出血を起こした臨床症状もありませんでした。これにより、SSRIs は止血異常の原因となり得ますが、それは非常に稀で高用量の SSRIs が投与された場合にはあり得る、ということが示唆されました。

同様に *in vitro* で、他の SSRI (sertraline) の濃度を上げていった場合や、その不活性肝代謝産物のヒト血小板機能に対する影響も検討されました [2]。これらの薬剤は濃厚血小板血漿や全血において用量依存性に、アデノシン二リン酸 (ADP) (P=0.002) やコラーゲン (P=0.008)、トロンビン (P=0.026) による血小板凝集能を抑制しました。フ

ローサイトメトリーで主な膜受容体の発現を見ると、CD9 (P=0.004), GPIIb (P=0.0001), GPIIb/IIIa (P=0.007), VLA-2 (P=0.01), P-セレクチン (P=0.0001), PECAM-1 (P=0.01) は減弱し、ビトロネクチン受容体は変化ありませんでした。PFA-100における closure time は、コラーゲン-ADPのカートリッジ (P=0.009) やコラーゲン-エピネフリンのカートリッジ (P=0.01) で遅れることから、高いずり応力存在下の全血で血小板が抑制されていることを示しています。

SSRIs がワーファリンと併用された場合、チトクローム P450 機構や経口抗凝固薬の代謝、SSRIs が循環血漿蛋白からワーファリンを消失させる可能性も考慮されます。これらの影響は、ワーファリンの血漿濃度の変化をもたらしたり、抗凝固薬の効能を増強し、臨床的な出血に繋がる可能性があるでしょう。SSRIs と新世代の抗うつ薬や clozapine, risperidone, olanzapine, quetiapine, ziprasidone, amisulpride などの抗精神病薬はチトクローム P450 (CYP) 酵素により肝で代謝されるので、他の薬剤と同様にワーファリンとの薬物相互作用があることが予想されます。これらの新しい抗うつ薬はそれらの持つ代謝性薬物相互作用とは違います[3]。Fluoxetine と paroxetine は CYP2D6 の阻害する可能性があり、fluvoxamine は明らかに CYP1A2 と CYP2C19 を抑制しますが、nefazodone は潜在的な CYP3A4 阻害薬です。Sertraline, citalopram, venlafaxine, metazapine, reboxetine は in vitro では別の CYP アイソフォームを抑制しますが弱いので、重要な代謝相互作用は起こす性質はほとんどないでしょう。ワーファリン投与中の患者でこれらの薬剤を使用する場合、これらの相互作用が当てはまるでしょう。将来的には、薬物ゲノム科学、特にセロトニン輸送体やチトクローム P450 薬物代謝酵素などの遺伝子多型が SSRIs とワーファリンの個々に応じた治療に有用な手段となるかも知れません[4]。

これら止血に対する理論上 SSRI の重要な影響を与える可能性があるにも関わらず、文献においても臨床上有意な出血事象はほとんど稀であるのは驚きです。ある後ろ向き調査によると SSRIs 投与中の患者でこれまで 30 例に、出血、血腫、点状出血または紫斑、鼻出血、そして稀ですが消化管出血や眼底出血、脳内出血が報告されています[5]。症状は時に出血時間の延長や血小板凝集能異常に関連していました。これらは通常治療中断後 2 - 4 日で解決されています。それでも、抗血小板薬や抗凝固薬を使用している患者はこれらの問題が起きる可能性を自覚し、処方する医師はこれらの薬物相互作用の影響を考慮することが賢明です。

最後に、SSRIs の抗血小板作用のテーマについておもしろい話題ですが、枯渇した血小板は動脈硬化や冠動脈疾患を防いだり、進行を遅らせたりするという仮説があります。残念なことに、in vitro で血小板機能障害の証拠はありますが、SSRIs 投与中の患者の臨床試験でこの利点があることを証明されていません。

SSRIs は血小板機能に影響を及ぼし出血傾向が増加する患者もいるかもしれませんが、しかし私の知識では、これらの血栓への関係については報告がないと思います。短報ですが、うつ病の患者で血栓に対し何ら大きな危険因子がないのに escitalopram に関連した静脈

血栓塞栓症を起こした症例報告をお示しします。SSRIsは血小板機能に対し二つの作用があるのかも知れません[6]。SSRIs使用時に血小板への影響は、はじめに血栓傾向が増加し、その後何回か内服すると出血傾向が増すようです。

回答

Gili Kenet, MD

The National Hemophilia Center, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel

SSRIと凝固で話題となっているトピックに関して、私は小児血液専門医の視点でいくつかさらなる情報を提供したいと思います。

多くの周産期の専門家は現在、胎児の血小板機能や出血の危険性に関し、妊娠中に投与されたSSRIの影響を考慮しています。この問題について最近ある施設で、cone-and-platelet analyzer (CPA)を用い、SSRIの治療を受けた母親から生まれた新生児やその母親と無治療のコントロール群の血小板機能を比較した研究が行われました。我々の研究では、SSRIに曝露された27例の正期産児と彼らの母親23例と27例のコントロール群を比較しました。CPAで測定した血小板機能について、新生児、母親ともsurface coverage (SC)とaverage size (AS)のパラメーターとSSRI曝露との関連はないことが分かりました。SCはSSRI曝露群とコントロール群は類似していましたが、一方で血小板凝集の大きさはコントロール群より大きいものでした。母親の疾患もSSRI投与も血小板機能障害やSC値の低下、どんな周産期の状態にも関連がありませんでした。出血を起こした新生児はいませんでした。この研究結果は、周産期のSSRIの治療は健康な正期産児の全血を用いたCPAの血小板機能に関し、悪いものではありませんでした。

参考文献

- 1 Alderman CP, Seshadri P, Ben-Tovim DI. Effects of serotonin reuptake inhibitors on hemostasis. *Ann Pharmacother* 1996; 30(11): 1232-4.
- 2 Serebruany VL, Gurbel PA, O'Connor CM. Platelet inhibition by sertaline and N-desmethylsertraline: a possible missing link between depression, coronary events, and mortality benefits of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacol Res* 2001; 43(5): 453-62.
- 3 Spina E, Scordo MG, D'Arrigo C. Metabolic drug interactions with new psychotropic agents. *Fundam Clin Pharmacol* 2003; 17(5): 517-38.
- 4 Mancama D, Kerwin RW. Role of pharmacogenomics in individualising treatment with SSRIs. *CNS Drugs* 2003; 17(3): 143-51.
- 5 Nelva A, Guy C, Tardy-Poncet B, Beyens MN, Ratrema M, Benedetti C, et al. Hemorrhagic syndromes related to selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants. Seven case reports and review of the literature. *Rev Med Interne*

2000; 21 (2): 152-60.

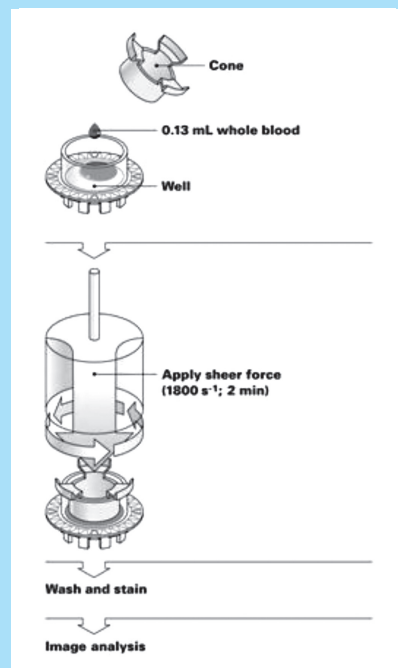
6 Edwards JG, Anderson I. Systematic review and guide to selection of selective serotonin reuptake inhibitors. *Drugs* 1999; 57(4): 507-33.

7 Maayan-Metzger A, Kuint J, Lubersky A, Shenkman B, Mazkereth R, Kenet G. Maternal selective serotonin reuptake inhibitor intake does not seem to affect neonatal platelet function tests. *Acta Haematol* 2006; 115(3-4): 157-61.

訳者ワンポイントメモ

日本でもSSRIは広く使用されています。文中 paroxetineはパキシル, fluvoxamineはデプロメールまたはルボックス, sertralineはジョイゾロフトが日本での商品名です。それぞれ添付文書ではワーファリンとの併用注意となっています。

cone-and-platelet analyzer (CPA) は、右図のような原理で血小板機能を測定する分析機器です。血小板機能を流動的な状態で測定することができます。Ortho diagnostic system が以前サポートしていたベンチャー企業のMatis Medicalが販売しています。



図はMatis Medicalのホームページより

MEMO

頭蓋内出血を起こした小児に対する精査

訳：広島大学病院輸血部 藤井 輝久

質問 症例

みなさんは頭蓋内出血を起こしている虐待児に対し、どのような精査が適切と考えますか？ 私たちの現在のプロトコルでは患者を二つの群に分けています。：出血の既往歴や家族歴がある場合とない場合です。出血の病歴がない場合には、私たちはプロトロンビン時間（PT）や活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）、フィブリノゲン、トロンビン時間（TT）と血算を行います。疑わしい病歴がある場合私たちは、フォンヴィレブランド因子関連やプラスミノゲンアクチベーターインヒビタータイプ1、アンチプラスミン、第XIII因子と血小板機能検査（もし患者が貧血であれば血小板凝集能）を行います。他に何か提案はありますか？

回答

Edward Tuddenham, MD
Royal Free Hospital, London, UK

凝固異常のある小児では出血はきわめて起こり得ることでしょう。個人的に私は、このような全ての小児に対してほぼ全ての精査をするでしょう。なぜならこれからあり得るどんな訴訟においても、凝固異常症の存在の可能性が自分を守ることになるでしょうから。もちろん、今後の治療の見地からも知る必要があります。私はPTやAPTTは軽症血友病の鑑別には全く適さないと考えます。

回答

Roshni Kulkarni, MD
Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia;
and Michigan State University, East Lansing, Michigan USA

Dr Dunn が示した虐待児の頭部外傷の精査が適切に思えますが、私はいくつかの推奨やコメントを付け加えたいと思います。全ての小児で頻回に針を刺すことを避けるために、最初のスクリーニング検査の時点でクエン酸血漿の大きな採血管を用意することを勧めます。血漿は将来の試験に備えていくつかに分注して凍結します。

先天性凝固疾患を考える上で出血の家族歴は重要ですが、弧発性の血友病患者の30%で家族歴はありません。さらに凝固因子レベルが30%くらいまでの軽症血友病患者は、

スクリーニング検査では正常ですが出血のリスクがあります。それゆえに、適切で迅速に凝固因子濃縮製剤による治療が行える場合、頭蓋内出血を起こした男児では第Ⅷ因子あるいはⅨ因子の測定をすることも重要かも知れません。稀な出血性疾患（第Ⅹ，Ⅻ，Ⅱ，Ⅴ因子やフィブリノゲンの欠乏）もまた、頭蓋内出血を起こす可能性があります。ヨーロッパからの最近の報告では、凝固第Ⅹ因子欠乏症 102 例のうち症状のある 42 例の患者の 21% に頭蓋内出血を認めたとしています[1]。

二次的に脳実質への障害をしばしば起こす凝固異常が、小児虐待による頭部外傷で起こり得ます。重篤な頭部外傷のある小児の 22.2% において、播種性血管内凝固が報告されています。Hymel らは、虐待児（n=101）において軽度な PT と APTT の延長がそれぞれ、54% と 24% に認めたことを報告しています。頭部外傷はあるものの脳実質への障害がない小児（n=46）において、20% で PT 延長、27% で APTT 延長がありました。これらの患者で凝固因子検査の結果は報告されていません。乳児における凝固異常の他の原因として、生後 2-6 ヶ月で起こる遅発性ビタミン K 欠乏があり、小児虐待と間違われることがあります[4]。私たちは、小児虐待においてどんな検査の異常でも、先天性の出血性疾患の有無を確かめるために 3-6 ヶ月後に再検することをお勧めします。

最後に、先天性凝固疾患患者でも小児虐待の犠牲者になる可能性があります。ですから、そういった患者のどんな怪しい外傷に対しても徹底的に調べるべきでしょう。

参考文献

- 1 Herrmann FH, Auerswald G, Ruiz-Saez A, Navarrete M, Pollmann H, Lopaciuk S, et al. Factor X deficiency: clinical manifestation of 102 subjects from Europe and Latin America with mutations in the factor 10 gene. *Haemophilia* 2006; 12(5): 479-89.
- 2 Chiaretti A, Pezzotti P, Mestrovic J, Piastra M, Polidori G, Storti S, et al. The influence of hemocoagulative disorders on the outcome of children with head injury. *Pediatr Neurosurg* 2001; 34(3): 131-7.
- 3 Hynei KP, Abshire TC, Luckey DW, Jenny C. Coagulopathy in pediatric abusive head trauma. *Pediatrics* 1997; 99(3): 371-5.
- 4 Vora A, Markis M. Personal practice: an approach to investigation of easy bruising. *Arch Dis Child* 2001; 84(6): 488-91.

MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing.

深部静脈血栓発症にアジア人と西洋人で遺伝学的違いがありますか？

訳：広島大学病院輸血部 藤井 輝久

質問 症例

深部静脈血栓（VTE）発症にアジア人と西洋人では遺伝学的違いがありますか？

回答

Pantep Angchaisuksiri, MD
Romanthibodi Hospital, Bangkok, Thailand

VTEは、多くの遺伝やリスク環境因子による多因子疾患の一つです。VTEの発生率はアジア人では一部の西洋人より低く、その理由として両者の遺伝学的な差異であることが示唆されています。血栓性素因となる主な先天性リスク因子は、第V因子ライデン、プロトロンビン遺伝子の変異、そしてプロテインC、プロテインS、アンチトロンビン欠乏症などがあります。これらの因子の一つあるいはそれ以上あれば、結果として静脈血栓性素因になります。

アジアの文献にも、アジア人における遺伝学的血栓性リスク因子の頻度は、明らかに違いがあることが示されています。いくつかの研究で、第V因子ライデンやプロトロンビンG20210A変異は、特に中国、日本、タイなどで頻度が低いことが示されています[1-9]。

タイや台湾、日本における研究では、プロテインC、プロテインS、アンチトロンビンの欠乏症の頻度は西洋諸国より高くVTE患者の26-34%ですが、第V因子ライデンの患者はいない、ことが示唆されました[10-12]。

第V因子ライデン

第V因子ライデンはヨーロッパでは、家族性静脈血栓症の最も一般的な原因と考えられています。第V因子遺伝子の1691番目に一つの点変異があり、それが“活性化プロテインC抵抗性”（APCR）の主な原因となります。グアニンがアデニンに置換することで、三つの活性化プロテインC（APC）分解部位の一つが欠損し、活性化プロテインCによる第V因子の不活化を防ぎます。

ヨーロッパ人における第V因子ライデンの頻度は約5%ですが、他の人種では非常に稀です。第V因子の世界的な分布を調べた研究で、南西アジア、オーストラリア、アフリカ、アメリカで1600の染色体を調べましたが、1つも該当するアリルは存在しませんでした。

[13]。インドでは、第V因子ライデンの頻度は1.3%でした。疫学調査によると、第V因子ライデン変異は元来中部ヨーロッパの白人にあり、それが植民とともに世界へ広がった、と考えられています [14]。

プロトロンビン遺伝子変異

プロトロンビン遺伝子の20210番のグアニンがアデニンに置換されることもまた、血栓症の一つの独立したリスク因子になります。その変異により血栓症のリスクが高くなるメカニズムはまだ十分に分かっていませんが、プロトロンビンの血漿濃度が増加することは観察されています。G20210Aのプロトロンビン遺伝子変異も、白人にはよくみられますがアジアでは稀と報告されています [1, 2, 5-9]。

プロテインC，プロテインS，アンチトロンビン

プロテインCやプロテインS，アンチトロンビンの欠乏症でVTEのリスクが高くなることもよく知られています。ホモ接合体のプロテインCあるいはS欠乏症は非常に稀ですが、新生児期に劇症型紫斑や重篤な血栓症の原因となることがあります。

表7.1と7.2に健常者とVTE患者それぞれの先天性血栓性素因の頻度を示します。二つ以上の先天性リスク因子が存在すれば、血栓ができる可能性はより高くなるでしょう。経口避妊薬や妊娠も先天性血栓性素因の患者におけるVTEの相対危険度を有意に上げる

表 7.1 健常人における先天性血栓性素因の頻度

先天性血栓性素因	白人 (%) [15]	タイ人 (%) [1]	中国人 (%) [5-7, 9, 16]	日本人 (%) [4, 8, 12]
第V因子ライデン	4.8	0.2	0	0
プロトロンビン G20210A	2.7	0.2	0	0
アンチトロンビン欠乏	0.02	No data	2.26	0
プロテインC欠乏	0.2-0.4	No data	1.06	0.5
プロテインS欠乏	0.03-0.13	No data	1.2	2.02

表 7.2 非選択的 VTE 患者における先天性血栓性素因の頻度

先天性血栓性素因	西洋人の VTE 患者 (%) [15]	タイ人の VTE 患者 (%) [10]	中国人の VTE 患者 (%) [5, 7, 9, 11]	日本人の VTE 患者 (%) [4, 8, 12]	インド人の VTE 患者 (%) [17]
第V因子ライデン	18.8	0	0	0	3
プロトロンビン G20210A	7.1	0	0	0	0
アンチトロンビン 欠乏	1.9	4.7	7.1	1.8	2.6
プロテインC欠乏	2.3	8.9	10.7	8.0	9.5
プロテインS欠乏	3.7	12.3	10.7	17.8	6.5

ことに関与するでしょう。

エビデンスとして、第V因子ライデンやプロトロンビン遺伝子変異は白人において最も一般的であり、一方プロテインC、プロテインS、アンチトロンビン欠乏症はアジアのVTE患者により多いです。さらに、他の遺伝子変異により活性化プロテインCに対する抵抗を示す第V因子ケンブリッジは白人にのみ見られます。対照的に、第V因子香港はアジアでより一般的です [18]。

参考文献

- 1 Angchaisuksiri P, Pingsuthiwong S, Aryuchai K, Busabaratana M, Sura T, Atichartakarn V, et al. Prevalance of the G1691A mutation in the factor V gene (factor V Leiden) and the G20210A prothrombin gene mutation in the Thai population. *Am J Hematol* 2000; 65(2): 119-22.
- 2 Lu Y, Zhao Y, Liu G, Wang X, Liu Z, Chen B, et al. Factor V gene G1691A mutation, prothrombin gene G20210A mutation, and MTHFR gene C677T mutation are not risk factors for pulmonary thromboembolism in Chinese population. *Thromb Res* 2002; 106(1): 7-12.
- 3 Ho CH, Chau WK, Hsu HC, Gau JP, Chih CM. Prevelance of factor V Leiden in the Chinese population. *Zhonghua Yi Za Zhi (Taipei)* 1999; 62(12): 875-8.
- 4 Takayama O, Ishida F, Kodaira H, Kitano K. APC-resistance and Mnl I genotype (Gln 506) of coagulation factor V are rare in Japanese population. *Thromb Haemost* 1995; 74(3): 996.
- 5 Bai C, Pan J, Lei Y, Li L, Ming SY, Jing W. Prevalence of factor V Leiden and prothrombin G20210A mutation in patients with venous thrombosis and healthy blood donors. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 1999; 79(12): 900-2.
- 6 Ho CH. Prevalence of prothrombin 20210A allele and methylene-tetrahydrofolate reductase C677T genetic mutations in the Chinese population. *Ann Hematol* 2000; 79(5): 239-42.
- 7 Jun ZJ, Ping T, Lei Y, Li L, Ming SY, Jing W. Prevalence of factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in Chinese patients with deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Clin Lab Haematol* 2006; 28(2): 111-16.
- 8 Miyata T, Kawasaki T, Fujimura H, Uchida K, Tsushima M, Kato H. The prothrombin gene G20210A mutation is not found among Japanese patients with deep vein thrombosis and healthy individuals. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9(5): 451-2.
- 9 Lin JS, Shen MC, Tsay W. The mutation at position 20210 in the 3' untranslated region of the prothrombin gene is extremely rare in Taiwanese Chinese patients with venous thrombophilia. *Thromb Haemast* 1998; 80(2): 343.

- 10 Angchaisuksiri P, Atichartakarn V, Aryuchai K, Atamasirikul K, Archarait N, Rachakom B et al. Risk factors of Thai patients with venous thromboembolism. *Thromb Haemast* 2001; July(suppl) (Abstract P1535).
- 11 Chen TY, Su WC, Tsao CJ. Incidence of thrombophilia detected in southern Taiwanese patients with venous thrombosis. *Ann Hematol* 2003; 82(2): 114-17.
- 12 Suehisa E, Nomura T, Kawasaki T, Kanakura Y. Frequency of natural coagulation inhibitor (antithrombin III, protein C and protein S) deficiencies in Japanese patients with spontaneous deep vein thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001; 12(2)95-9.
- 13 Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 1995; 346 (8983): 1133-4.
- 14 Herrman FH, Koesling M, Schroder W, Altman R, Jimenez Bonilla R, Lopaciuk S et al. Prevalence of factor V Leiden mutation in various populations. *Genet Epidemiol* 1997; 14(4): 403-11.
- 15 Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 344(16)1222-31.
- 16 Zhao Y, Zhu T, Hua B, Yang R, Wang X, Wang H, et al. Distribution of antithrombin, protein C and protein S activities and prevalence of their deficiencies in the general Chinese healthy population. *Abstract Book: The 4th Asian-Pacific Congress on Thrombosis and Hemostasis*, 2006, p.17.
- 17 Ghosh K, Shetty S, Madkaikar M, Pawar A, Nair S, Khare A, et al. Venous thromboembolism in young patients from western India: a study. *Clin Appl Thromb Hemost* 2001; 7(2): 158-65.
- 18 Angchaisuksiri P, Inkaew B, Busabaratana M, Aryuchai K, Sura T, Atichartakarn V. The factor V R2 allele (A4070G), factor V gene G1628A mutation, factor V Hong Kong (A1090G), factor V Cambridge (G1091C), the tissue factor pathway inhibitor gene C536T mutation and the risk of venous thrombosis in Thai patients. *Thromb Haemost* 2003; July (Suppl) (Abstract P0366).

MEMO

アンチトロンビン欠乏症の治療

訳：広島大学病院輸血部 藤井 輝久

質問 症例

質問 新生児のアンチトロンビン欠乏症の治療について、コメントや提案を探しています。アンチトロンビン濃縮製剤の治療はどのくらい続けますか？ 治療中はどのくらいが適切なレベルでしょうか？

症例 生後7日目に静脈洞血栓を起こし結果として、硬膜下及び頭頂葉の血腫を来たした新生児です。母親はアンチトロンビン欠乏症がありそのレベルは50%です。その子の症状発現時の検査値は40%で、不十分なレベルと言えます。その子は現在小児集中治療室に入室しており、アンチトロンビンの輸注などの支持療法を受け反応を示しています。

回答

Jørgen Ingersev, MD
University Hospital Skejby, Aarhus, Denmark.

私たちのセンターにおいて、新生児のアンチトロンビン欠乏症に関連した2例の困難な合併症を経験しました。2例とも早期新生児期に危険な静脈血栓を起こしました。それぞれ血縁関係はなく、片親は症候性のアンチトロンビン欠乏症でした。

症例1では、その母親にアンチトロンビン欠乏症があることが既に分かっており、彼女はしばらくの間継続的にワーファリン治療を受けていました。妊娠中に彼女の抗血栓予防レジメンはワーファリンから低分子ヘパリンへと変更され、私たちは、分娩時から産後8日目までアンチトロンビン補充を行いました。その赤ん坊は、出生後すぐに両脚に重篤な深部静脈血栓を起こしました。

症例2では、父親とその血族にアンチトロンビン欠乏症があることが分かりました。

もし、その子にアンチトロンビン欠乏症の生化学的徴候があれば、適切な治療アドバイスとともにアンチトロンビン欠乏症を早く見つけるよう徹底したプログラムを作りました。残念ながら、両親はフォローアップされずその後両親は重篤な状態の子供を病院に連れて戻ってきました。

一般的な機嫌が悪いこととは別に、血尿がありました。両側腎静脈にも見られるような巨大血栓により下大静脈は閉塞していました。腎静脈閉塞に対して遺伝子組換え組織プラ

スミノゲンアクチベーターを使用し、腎機能は温存しました。

症例1と2両方とも静脈炎後症候群を起こしました。

私たちは、新生児のアンチトロンビン欠乏症におけるアンチトロンビン療法の最適なタイミングや期間に関して、明らかなエビデンスは持っていません。新生児アンチトロンビン欠乏症の例で私たちは、出生時から第8日目まで速やかに50 IU/kg（出生体重）のアンチトロンビンの投与を選択しました。同じプログラムはアンチトロンビン欠乏症の母親に対して用いられています。アンチトロンビンレベルは周産期にはモニターすべきでしょう。

訳者ワンポイントメモ

先天性アンチトロンビン欠乏症は非常に稀な疾患ですが、無症候のものを含めると有病率は5000人に1人と言われています。遺伝形式は常染色体優性です。

抗原の量的異常を来たすものをタイプI，質的異常を来たすものをタイプIIとして分類され、さらにタイプIIはa, b, cに亜分類されます。タイプIとIIの比率は12：88でタイプIIの方が多いです。

治療はアンチトロンビン製剤の輸注です。20-60単位/kg，1日1回が基本ですが、血栓症発症時には連日輸注も必要になります。Dr Ingerslevのコメントにあるように、アンチトロンビンの目標治療レベルは明らかになっていませんが、50-60%でも血栓症を起こすことがあるので、少なくともそれ以上のトラフ値が必要になるでしょう。

アンチトロンビンの分子量は55,000で血管内4，血管内皮1，血管外5の比率で分布しています。また生体内半減期は65時間です。先天性アンチトロンビン欠乏症の血栓予防のための定期補充は一般的ではなく、ワーファリンや低分子ヘパリンが主流です。

MEMO

抗カルジオリピン抗体に関する質問

訳：広島大学病院輸血部 藤井 輝久

質問 症例

私たちのところに、昨年視野欠損を伴う一過性脳虚血発作（TIA）を起こした若年女性の患者がいます。彼女の検査所見で、抗カルジオリピン IgG 抗体が陽性と出ました。その患者はこの1年間ワーファリンによる抗凝固療法をしっかりと行っています。最近彼女に症状はありません。彼女にワーファリンを続ける必要がありますか？ もしそうならば、どれくらいでしょうか？

回答

Jeffery I. Weitz, MD
Henderson General Hospital, Hamilton, Ontario, Canada

この質問に答える前に、更なる情報が必要です。まず TIA が心原性塞栓による症状だとする証拠はないのでしょうか。再燃性の心原性塞栓にはワーファリンが最適な予防法なのでこのことは重要です。

第二に、私たちは患者に結合組織病が隠れていないか知る必要があります。さらに、抗カルジオリピン抗体検査を再検し、非特異的な凝固因子インヒビターを探すことも有用でしょう。この情報はこの患者に原発性あるいは続発性の抗リン脂質抗体症候群があることを決める手助けになるでしょう。

結合組織病や非特異的なインヒビターの証拠を伺わせる症状であれば、続発性の抗リン脂質抗体症候群の診断に近づくでしょう。この症例では、目標 INR が 2-3 とする長期ワーファリン療法が最善の選択かも知れません。一方で、もしこの患者が原発性の抗リン脂質抗体症候群、または抗カルジオリピン抗体が現在陰性ならば、私はワーファリンを中断し 1 日 325mg のアスピリン療法に変えることをお勧めするでしょう。

このアプローチは、最近の Antiphospholipid Antibodies and Stroke Study (APASS) の結果によるものです。それは、虚血性発作のある患者 2206 名をワーファリン（目標 INR 1.4-2.8）またはアスピリン 325mg/日に無作為に振り分けた Warfarin versus Aspirin for Recurrent Study (WARSS) において登録された 1770 名の前向きコホート研究のことです [1]。APASS の患者は指標となる事象が起きた 90 日以内に抗カルジオリピン抗体の検査を受けていました。1770 名の患者のうち 41% で陽性でした。プライマリーエンドポイントの発生、すなわち 2 年間で死亡、虚血性発作、一過性虚血発作、心筋梗塞、

静脈血栓，あるいはその他の塞栓事象は，ベースラインで抗カルジオリピン抗体のある群とない群や，ワーファリン治療群とアスピリン治療群とで分けてもほとんど差がみられませんでした。全体の事象発生の確率は，抗カルジオリピン抗体陽性群で22.2%，陰性群で21.8%でした。これらの結果に基づくと，虚血性発作を起こした患者においてベースラインの抗カルジオリピン抗体陽性は，(a) 再燃性の血管閉塞事象のリスクの増加や (b) ワーファリンとアスピリンの反応性の違いを予測することにはなりません。これらの所見は，虚血性発作や TIA を起こした患者で抗カルジオリピン抗体をルーチンに検査することについて反論するものです。データでは，アスピリンによる出血リスクはワーファリンよりも低いことから，これらの患者における再発予防にアスピリンがよりよい選択であることも示唆しています。

参考文献

- 1 Levine SR, Brey RL, Tilley BC, Thompson JL, Sacco RL, Sciacca RR et al. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *Jr Am Med Assoc* 2004; 291 (5): 576-84.

訳者ワンポイントメモ

抗リン脂質抗体症候群は、抗カルジオリピン抗体またはループスアンチコアグラントが陽性で、動静脈血栓症を臨床症状とした自己免疫疾患です。SLEとの合併が多いようです。

診断基準は以下のとおりです。(国際抗リン脂質抗体シンポジウム 2006 改定版より)

1) 臨床診断基準

1. 血栓症（動脈，静脈，あるいは小血管における1回以上の血栓症で罹患組織，臓器を問わない）
2. 妊娠合併症（a：1回以上の原因不明の胎児死亡， b：重症子癇前症，子癇または高度の胎盤機能不全による妊娠34週以前の児の早産， c：原因不明の連続3回以上の自然流産）

2) 検査診断基準

1. ループスアンチコアグラント検査が少なくとも12週以上間隔をあけて2回以上陽性
2. IgGまたはIgMクラスの抗カルジオリピン抗体（aCL）が少なくとも12週以上間隔をあけて2回以上中等度あるいは高力価の陽性
3. IgGまたはIgMクラスの抗 β 2GPI抗体が少なくとも12週間以上間隔をあけて2回以上中等度あるいは高力価の陽性

* 臨床診断基準と検査診断基準をそれぞれ1項目以上満足する場合をAPSと診断

MEMO

MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing.

小児の抗リン脂質抗体症候群と繰り返す血栓

訳：広島大学病院輸血部 藤井 輝久

質問 症例

小児における抗リン脂質抗体症候群 (APS) とその症状について分かっていることは何でしょう？

回答

Gilli Kenet, MD

The National Hospital Hemophilia Center, Sheba Medical Center, The Hashomer, Israel

APSとは、ループルアンチコアグラント (LAC) や抗カルジオリピン抗体 (ACL) といった抗リン脂質抗体 (APLA) の出現、動静脈血栓、再発性流産などを特徴とする、多システムの自己免疫疾患です。この症候群は原発性あるいは続発性に他の自己免疫疾患、主に全身性ループスエリテマトーデス (SLE) に合併することがあります [1, 2]。成人のAPSの特徴はよく分かっていますが、一方小児のこの症候群については2, 3の研究、ほとんど症例報告しかありません [3-6]。小児の原発性APSは非常に稀で、APSに関する最大のコホート調査でも15歳未満での発症は全体の2.6%しかありません [7]。年齢の影響や様々な臨床症状の頻度、小児APSの転帰に関する非常に限られたデータはあります [4]。予備的な診断基準によるとAPS確定には、少なくとも一つの検査所見と二つの臨床基準を満たす必要があります [8]。いくつかの基準の中で、産科的問題は一般に小児には用いられませんし、同様に静脈血栓症も少ないです。それでも、小児での検証もなく同じ診断基準を小児APSにも用いています [3]。最近イスラエルで、小児原発性APS患者における多施設のコホート研究が完了しました [9]。

そのイスラエルのコホート研究は28名の小児 (17/28は女性) で構成され、平均年齢は 11.0 ± 5.8 歳でした。2名の患者でSLE発症時に血栓症を起こしました。LACは96%の患者で検出され、ACL抗体の上昇が72%、抗 $\beta 2$ GPIの上昇が75%にありました。6.0 \pm 4.9年の観察期間で、6名の患児に中枢神経障害、うち4名が血液学的なもの (血栓症または血腫) でした。SLEへの進行が、さらに3名の女性でありました。

血管性の血栓塞栓症は、最大のAPSの臨床症状です；それは通常繰り返し、疾患に重要な影響をもたらします [10]。血管性血栓塞栓症22名中 (静脈性13名、動脈性9名) 7名で再発し、すべての患者において同じ種類の血管 (静脈か動脈) で起こしていました。再発率は、動脈血栓 ($n=2$, 18.2%) に比べ静脈血栓 (5/13, 38.5%) の方が高くなりました。

一般に、動脈性血栓を起こした患者は若く、中枢神経症状の頻度が高いですが、血栓塞栓の再燃は低かったようでした。14名の患者で、最初の血栓イベントに引き続き抗血栓薬が投与されました。

先天性血栓性素因の欠如と小児 APS

我々のコホートでは、10/22名の血栓症の患者で（APLAとは別に）血栓性のリスク因子が観察されました。興味深いことに、再発を繰り返す患児の29%に対し、1回のエピソードしかない患児では54%と高率に先天性の血栓性素因が見つかりました。この所見は、小児 APS と他の血栓性リスク因子（いくつか複合的な先天性の血栓性素因を含む）の子供では、最初の血栓性症状に引き続き抗血栓療法を受けているといった事実からなるのでしょう。

144例のSLE関連のアンチトロンビンやプロテインC、プロテインS欠乏症、第V因子ライデン（FVL）、プロトロンビン遺伝子20210A変異、APCレジスタンスのコホート研究では、それらの一つの欠乏症とLACまたはACLsの合併例とでは動脈性血栓塞栓のリスクに影響を与えませんでした。一方で、FVLとプロトロンビン遺伝子20210A変異は、血管性血栓塞栓のリスクを上げる関係がありました（これらの変異がない患者に比べ3.5倍）[11]。他の研究でFVLは、SLE患者でのリスクと別に2.5倍血栓症のリスクが高いことが報告されました[12, 13]。先天性の血栓性素因のリスク因子がある小児において、血栓の発生は“第二波”により引き起こされることがしばしばあります。後天性に血栓を促進させるリスク因子として、大人では喫煙、経口避妊薬、動脈硬化性血管病変などが一般的ですが、小児となると通常ありません。ACLやLACが先天性血栓リスク因子のある小児でその“第二波”になるのであれば、小児APSは血栓性素因になることに貢献するのかも知れません。先天性の血栓性素因の存在は、あるAPS患者グループにおいては再発性血栓症の最高のリスクだと分かるでしょう。そして、それにより抗凝固療法の期間や強さなどにも影響を与えるでしょう。

再発性血栓と小児 APS

Camposらは、彼らの一連の続発性小児APSの研究において、37.5%が平均13カ月の間隔においてイベントを繰り返す、ことを見つめました[14]。成人では、患者の61.4%において3年以内に血栓の再発が起きました[10]。この長い間隔より、患者は長期間リスクにさらされていることと、長期間の抗凝固療法が考慮されるべきであることが示唆されています。

周産期 APS

APSあるいはAPLAなどの母親から生まれた新生児において、稀ですが周産期の血栓症が報告されています[3]。母親と同様に、13名中8名の新生児にAPL試験陽性が観察

され、臨床症状は多部位における動静脈血栓でした。このサブグループの臨床的検査学的所見は、APSの診断基準に矛盾しませんが、これらの疾患は違った経過をたどり再発はありません。小児APSの周産期の発作は特殊な例であり、もし他のリスク因子があったとしても抗血栓療法は必要ではないでしょう。

抗凝固薬と小児APS

文献によると一般に、抗リン脂質抗体関連の血栓症を経験した患者には長期間の抗凝固療法が必要とする了解があります。しかし、治療期間や強さに関してコンセンサスはありません [15]。我々の患者では、7名のうち全体で11件の再発性血栓の事象がありました。これらの事象のうち3件（8件の静脈性血栓のうち2件、3件の動脈性血栓のうち1件）は抗凝固療法施行中に起こりましたが、INRがどのくらいの治療レベルで起きたのかデータがありません。周産期に発作を起こすサブグループとは別に全ての小児APS患者において、再発率を減らす目的で長期間の抗凝固療法は推奨されることが示唆されます。小児APS患者における再発性血栓の予測因子として血栓性素因のリスク因子や抗凝固療法の役割をより検討するためには、大きな前向きな多施設試験が必要です。

参考文献

- 1 Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002 Mar 7; 346(10): 752-63.
- 2 Shoenfeld Y. Systemic antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2003; 12(7): 497-8.
- 3 Boffa MC, Aurousseau MH, Lachassinne E, Dauphin H, Fain O, LeToumelin P, et al. European register of babies born to mothers with antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2004; 13(9): 713-17.
- 4 Gattorono M, Falcini F, Raveli A, Zulian F, Buoncompagni A, Martini G et al. Outcome of primary antiphospholipid antibody syndrome in childhood. *Lupus* 2003; 12(6): 449-53.
- 5 von Scheven E, Athreya BH, Rose CD, Goldsmith DP, Morton L. Clinical characteristics of antiphospholipid antibody syndrome in children. *J Pediatr* 1996; 129(3): 339-45.
- 6 Lee T, von Scheven E, Sandbolg C. Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome in children and adolescents. *Curr Opin Rheum* 2001; 13(5): 415-21.
- 7 Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT et al. Antiphospholipid syndrome; clinical and immunologic manifestation and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2006; 55(6): 850-5.
- 8 Wilson WA. Classification criteria for antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin*

North Am 2001; 27(3): 499-505.

- 9 Berkun Y, Padeh S, Barash J, Uziel Y, Harel L, Mukamel M et al. Antiphospholipid syndrome and recurrent thrombosis in children. *Arthritis Rheum* 2006; 55(6): 850-5.
- 10 Krnic-Barrie S, O'Connor CR, Looney SW, Pierangeli SS, Harris EN. A retrospective review of 61 patients with antiphospholipid syndrome. Analysis of factors influencing recurrent thrombosis. *Arch Intern Med* 1997; 157(18): 2101-8.
- 11 Brouwer JL, Bijl M, Veeger NJ, Kluin-Nelemans HC, van den Meer J. The contribution of inherited and acquired thrombophilic defects, alone or combined with antiphospholipid antibodies, to venous and arterial thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Blood* 2004; 104(1): 143-8.
- 12 Regeczy N, Lakos G, Balogh I, Ajzner E, Kiss E, Szegedi G. The Leiden mutation of coagulation factor V in Hungarian SLE patients. *Clin Appl Thromb Hemost* 2000; 6(1): 41-5.
- 13 Fijnheer N, Horbach DA, Donders RC, Vile H, von Oort E, Nieuwenhuis HK, et al. Factor V Leiden, antiphospholipid antibodies and thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Thromb Haemost* 1996; 76(4): 514-17.
- 14 Campos LM, Kiss MH, D'Amico EA, Silva CA. Antiphospholipid antibodies in 57 children and adolescents with systemic lupus erythematosus. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2003; 58(3): 157-62.
- 15 Khamashta MA, Shoenfeld Y. Antiphospholipid syndrome: a consensus for treatment? *Lupus* 2003; 12(7): 495.

MEMO

頭蓋内出血存在下での 深部静脈血栓症に対する抗凝固療法

訳：広島大学病院輸血部 藤井 輝久

質問 症例

私は、頭蓋内出血のある少女において、深部静脈血栓症（DVT）の治療に関する情報がほしいのですが。私たちは最近、突然の虚脱と左片麻痺を呈した患者を診ました。CTにて右側頭葉に頭蓋内出血を認めました。動静脈奇形（AVM）が動脈造影にて確認されました。10日後彼女は手術を受け回復していましたが、右の腸骨大腿静脈と膝窩静脈に広範囲なDVTを発症しました。関連する家族歴はありません。引き続き検査をすると、彼女の血清プロテインCやアンチトロンビンは正常でしたが、プロテインS活性が低下していました（10%）。抗カルジオリピン抗体は陰性でした。私たちはその患者に抗凝固療法を行うのをためらっていました。静脈血栓が進行したので、右内径静脈より腎静脈上部の下大静脈にフィルターを設置しました。その後血塊がそのフィルターより上部にまで及んだ場合、機械的にその血塊を除去していました。プロテインS欠乏症の診断を得たので、私たちは1日1回の新鮮凍結血漿の輸血を開始しました。その後血塊は退縮し始めました。脳外科的手術の21日目に私たちは低分子ヘパリン（LMWH）を追加しました。私たちは専門家の方々に質問があります。(1)このような状況下でもし通常のまたは低分子ヘパリンを使用する場合、何が頭蓋内出血のリスクとなるのでしょうか？(2)より効果的で安全な治療法はありますか？

回答

Maureen Andrew, MD
Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada.

この子のケアに関して取られている全ての段階に対し私は同意します。もしAVMが完全に治療され中枢神経系出血がないのであれば、二次的な出血のリスクは非常に低いでしょう。

LMWHまたは経口抗凝固薬の治療オプションは少なくとも3-6か月続けます。LMWHを1日に2回注射と経口抗凝固薬のどちらとも、国際標準比（INR）の目標値を維持するのが難しいという問題があります。この患者において経口抗凝固薬は禁忌でしょう。

生涯抗凝固薬を続けるかという問題は、そのプロテインSレベルが10%を保つかどう

かによります。つまり、この状態はその子がヘテロ接合体であり、少なくとも一つの遺伝子は部分的にも機能していることを示唆します。この状況では、私は生涯抗凝固薬を続けることを助言しますし、経口抗凝固薬はプロテインSのレベルを0%に落とし結果として劇症型紫斑を起こすリスクがあるので禁忌でしょう。もし経口抗凝固薬を使用する場合には、INRを非常に高値(3.5以上)にする必要があり、この子にはかなりの出血のリスクがあるでしょう。もしプロテインSレベルが上昇して通常のヘテロ接合体のレベルである約50%になれば、その時は経口抗凝固薬が使えるでしょう。しかし、大腿静脈ライン確保などの事象があったら、治療期間は3-6ヶ月と考えその後は中止することができるでしょう。

回答

Craig Kessler, MD

Georgetown University Medical Center, Washington, DC, USA.

脳外科手術後の近位部のDVTにより過凝固状態が明らかになったとするこのシナリオは、成人の内科領域においてはよくあります。間歇的空気圧迫ストッキングを術中・術後に使用して、この世代の血栓塞栓の合併症の発生が減りました。さらに、脳外科手術を施行された成人での限られた研究では、DVTの予防にLMWHの使用は、出血事象を増やしていないことが示唆されています。

通常LMWHは術後24時間後までに予期せぬ出血がなければ、その時点から開始します。血漿中の抗第XaレベルをモニターすることでLMWH注射の安全性が上がるといった臨床的状況のひとつであります。私は効果と安全性が最大になる約0.6-0.8 U/mlの抗Xaレベルを目標とするでしょう。IVCアンブレラ(フィルター)が挿入されたらDVT予防は行わず、また全身的な抗凝固療法も不要でした。もしその子が本当にプロテインS欠乏症のために過凝固状態であったなら、全身的抗凝固療法を開始しない限り、アンブレラ自体により血栓の合併頻度が高い状態が続いているでしょう。

しかしこの症例の大きな問題は、この患者のプロテインS欠乏症が先天性か後天性かということです。プロテインSはフリーな状態で血漿を循環し、C4結合タンパクと複合体を形成します。C4結合タンパクは補体経路の調節因子で、術後や炎症状態において劇的に増加する急性期反応タンパクです。ですから、この患者でのベースラインの活性レベル、家族歴、過凝固状態を示す既往歴がなく、回復期にこの患者に対し先天性プロテインS欠乏症の診断を行うには、時期尚早でしょう。間接的な方法ですが、彼女の両親と兄弟姉妹にプロテインS欠乏症のスクリーニングをすることもよいでしょう。または、この患者において全プロテインS抗原とフリーの血漿プロテインS抗原の低値、プロテインS活性低値が揃えば、後天性よりむしろ先天性であることを示唆するでしょう。後天性プロテインS欠乏症は通常、全プロテインS抗原は正常ですがプロテインS活性とフリーのプロテインS抗原が低値なのが特徴です。

最後に、この患者がLMWHで一旦落ち着いたら、私なら経口ワーファリン療法に変更したいと思うでしょう。方法は、少なくとも5日間はLMWHと併用し、そのINR値が2.0-3.0以上になるまで続けるというものです。プロテインSはビタミンK依存性タンパクであるので、先天性プロテインS欠乏症の存在を確認するためにその機能をワーファリンは阻害するでしょう。

訳者ワンポイントメモ

Dr Andrewの言われる“経口抗凝固薬”は、文脈よりワーファリンと思われます。Dr KesslerとDr Andrewの意見が分かれるように、はっきりとした基準はないようです。

プロテインSは分子量約80,000の1本鎖糖蛋白でビタミンK依存性血漿蛋白です。主に肝臓で合成され、血漿の他に血小板等に存在します。血液凝固制御系において活性化プロテインCによるFVⅢa, FVaの失活化反応のコファクターとして機能します。

先天性プロテインS欠乏症は総プロテインS抗原の低下の有無だけでなく、遊離型やプロテインS活性の低下の有無によりタイプI（コアファクターをもたない複合体型であるヘテロ接合体PS欠損症）、タイプII（遺伝子発現不良が示唆されるホモ接合体欠損症）、タイプIII（分子異常プロテインSが発現する分子異常症）までの分類がされています。

日本では2010年現在、プロテインS抗原検査は保険収載されていますが、活性検査は保険収載されていません。

Dr Angchaisuksiriの章でも述べられていますが、プロテインS欠乏症は欧米では少なく、日本を含めたアジアに多いことが分かっています。

MEMO

MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing.

血栓塞栓疾患に対する 臨床的検査前確率のアセスメント

訳：広島大学病院輸血部 藤井 輝久

質問 症例

臨床的に深部静脈血栓症（DVT）や肺塞栓症（PE）が疑われる患者において臨床的検査前確率のアセスメントは本当に有用でしょうか？

回答

Henri Bounameaux, MD
University Hospital of Geneva, Geneva, Switzerland.

検査診断を行うためにベイズ理論のアプローチに従うと、検査後のある疾患の確率は、検査の特徴だけでなくその疾患の検査前の見込み（*priori*：検査を行う前）にも寄ります。今後私たちは、この見込みを臨床的検査前確率（pCP）と呼ぶことにしましょう。

このpCPで経験的に（あるいは暗黙のうちに）または臨床的判断のルールやスコアによって（はっきりと）評価することができます。両方のやり方とも同様に効果的で、DVTやPEを臨床的に疑う可能性が低い（通常その疾患の確率が10%かそれ以下）、中等度疑う（頻度として約30%）、高いpCP（60%かそれ以上）と特徴づけることに説得力があることが分かるでしょう。

暗黙のまたははっきりしたアセスメントは同じようなものですが、前者はより主観的で学生や若い同僚に伝えることは難しいです。明らかなルールは、より客観的であるといった利点があり、適用するのがより簡単です。興味深いことに、PEに対するスコアの一番よいやり方は、もし客観的スコアが臨床医の主観的意見により覆された場合に得られました。；そのような臨床的無視されることは症例の約20%であります[1]。

DVTに対しては、最も使われているpCPルールは、他の診断になりそうだと主観的に評価することをいくつか用いるのを前提にしたWellのスコアです（もし高スコアであればDVTに対するpCPを減ずる）[2]。PEに関して同じ著者による同様のスコアが使えますが、ジュネーブのグループによって作られた完全な客観的スコアである一方、動脈血ガスを必要とする欠点があります[3, 4]。最近後者のスコアを動脈血ガスのデータなしで発展させたものが使用できるようになりました[5]。pCPアセスメントは必須です。なぜなら、検査の感度に関係なく臨床的確率が低い患者（SimpliRedのような検査で感度が85-95%に限られている）あるいは、中等度の臨床的確率の患者（検査で感度が>95%以上）で静脈血栓を除外できるからです。高い臨床的確率の患者では、D-dimerの検査が陰性の

みでその疾患を除外することは安全策ではなく、この検査をもっぱら頼ることは推奨されません [6]。

結論として、そう、臨床的確率アセスメントは、臨床上静脈血栓が疑われる際の診断アプローチにおいて大変有用で、簡便に利用できる臨床スコアがもっと広まるべきでしょう。

参考文献

- 1 Changon I, Bounameaux H, Aujesky D, Roy PM, Gourdier AL, Cornuz J, et al. Comparison of two clinical prediction rules and implicit assessment among patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Med* 2002; 113(4): 269-75.
- 2 Wells PS, Anderson DR, Roger M, Ginberg JS, Mitchell M, Gray L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997; 350(9094): 1795-8.
- 3 Wells PS, Anderson DR, Roger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRed D-dimer. *Thromb Haemost* 2000; 83(3): 416-20.
- 4 Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med* 2001; 161(1): 92-7.
- 5 Le Gal G, Righni M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006; 144(3): 165-71.
- 6 Righni M, Aujesky D, Roy PM, Cornuz J, de Moerloose P, Bounameaux H, et al. Clinical usefulness of D-dimer depending on clinical probability and cutoff value in outpatients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2004; 164(22): 2483-7.

訳者ワンポイントメモ

文中の臨床的検査前確率アセスメントとは、原文ではprior clinical probability assessmentとなっています。主に救急診療で用いられ、問診（既往歴、家族歴など）と簡単な血液検査により肺塞栓症や深部静脈血栓症の鑑別を行う目的で、約10年前から専門家によるアセスメントの方法やスコアなどが論議され、論文や報告にもなっています。詳細は参考文献をご参照ください。

prior clinical probability assessmentを行うことにより、D-dimer偏重や高価な画像診断（造影CTやMRI）の安易な使用を避けることができます。しかし日本ではあまり一般的ではありません。

MEMO

MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing.

血栓塞栓疾患における D-dimer

訳：広島大学病院輸血部 藤井 輝久

質問 症例

深部静脈血栓症（DVT）や肺塞栓症（PE）が臨床的に疑われる患者において、D-dimer の測定は本当に有用でしょうか？

回答

Henri Bounameaux, MD
University Hospital of Geneva, Geneva, Switzerland.

D-dimer 測定の有用性は、特殊なアッセイ系を用いているか（静脈血栓塞栓症の存在に対する感度と特異度）、そのアッセイが臨床的にどのように検証されているか、患者のタイプ（入院患者か外来患者か、彼らの年齢と併存疾患）、検査を行う前の臨床的な可能性などいくつかの因子に依存しています。

確かに、適切な臨床的検証を受けていない商業 D-dimer 検査が多すぎます。多くの例では、診断カットオフ値があいまい、95%信頼区間が大きい、検証された標準と比べた感度と特異度が欠落、などがあります。そして、日常生活における安全性を確認する研究結果もありません。

確実に D-dimer 測定の有用性が高いものは、若い人と临床上 DVT や PE が疑われる併存疾患のない患者が救急外来に来た場合です。D-dimer はフィブリン特異的で血栓特異的ではありません。；炎症や感染、悪性疾患では D-dimer 濃度が上昇するかも知れません。ですから特異度は重要です。高値は DVT や PE を意味するものではありません。高値を示す 50-60% は偽陽性です。D-dimer 測定の有用性はその高い感度にあります。全ての血栓、少なくとも全ての意味のある血栓はそれぞれの検査においてのカットオフ値以上の D-dimer 濃度の上昇を示すでしょう。ですから、D-dimer を測定しカットオフ値以下であれば、DVT や PE を除外することになるでしょう。疑われた患者におけるその疾患の頻度は 20% かそれ以下で、全ての患者に高価な画像診断を行うのは、費用と時間の無駄でしょう。

臨床的検査前確率のアセスメントは必須です。なぜなら検査の感度にもよりますが、臨床的に可能性の少ない患者（85-95%の感度）において、または臨床的検査前確率が中等度の患者において（95%以上の感度）静脈血栓塞栓症は除外されます。臨床的検査前確率の高い患者において、D-dimer 検査が陰性のみでその疾患を除外するのは危険でしょう。

結論としては、そう、D-dimer 測定は、静脈血栓症が臨床上疑われる場合の診断には有用かもしれませんが、生物学者や臨床家による“使用の手引”を読むべきでしょう。

訳者ワンポイントメモ

D-dimerはフィブリンがプラスミンにより分解された際の産物です。フィブリンはD-E-Dのモノマー構造が重合してポリマーとなったもので、プラスミンはD-Dの結合を分解できず、Eを分解するため結果としてD-Dの分画が残ります。それがD-dimerです。線溶亢進のマーカーと言われ、血栓症の存在下で上昇します。

フィブリン分解産物（FDP）も同様に線溶亢進のマーカーですが、D-D分画以外の分解産物を含みます。さらにフィブリンが第XIII因子により強固なフィブリン（Cross linked fibrin meshと呼ばれます）になる前に分解されたフィブリンやフィブリノーゲンの分解産物を含むため特異性はD-dimerに比べてさらに低下します。FDPはフィブリノーゲン高値の状態があれば（炎症、感染症、悪性腫瘍など）、血栓が存在しなくても高値となります。

MEMO

プロゲステロンと血栓症

訳：広島大学病院輸血部 藤井 輝久

質問 症例

中年女性が子宮内膜過形成のためにプロゲステロンの治療が必要でした。彼女は2度産後の深部静脈血栓症（DVT）を起こし、ヘテロ接合体の第V因子ライデンと分かっていました。プロゲステロン治療中にどのようなタイプの血栓症予防が推奨されますか？

回答

Craig Kessler, MD
Georgetown University Medical Center, Washington, DC, USA

データはありませんが、私はこのような状況ではその女性に予防的な抗凝固療法を提供するでしょう。私は通常低分子ヘパリンを勧めますが、それはホルモン療法と同時に開始します。第三世代のプロゲステロン剤は過凝固のイベント発生に関与しますが、前向きのランダム化コントロールスタディでこのことを確かめたものではなく、またDVT予防が必須かどうかも分かっていません。その情報を得るまで私は、第三世代のプロゲステロンが投与されたら予防する側になるといった間違っただ判断をしていました。私は、この患者は過凝固かどうか検査を行い、彼女や家族に血栓症のイベントがあるか確認することを勧めましょう。

回答

Barbara A Konkle, MD
University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, USA

血栓性素因のある女性にプロゲステロンのみ使用して血栓症が起こるリスクは分かっていませんが、一般の女性の集団において利用できるいくつかのデータがあります。アメリカ合衆国のFDAが酢酸メドロキシプロゲステロン（Depo-Provera）の承認に先立って行われた研究では、11,500人の女性においてのべ208,894カ月使用して治療されました [1]。これらの女性のうち15名で静脈血栓症（VTE）が発生しました。彼女たちの平均年齢は28.9歳でした。5名の女性は浅部の血栓性静脈炎のみでした。9名がDVTを起こし（1名は上肢）、1名は致命的な肺塞栓症でした。その女性は剖検の結果、播種性の肺がんが見つかりました。DVTを起こした3名の女性はVTEの既往歴があり、一人は産褥期、

一人は妊娠中と経口避妊薬（OCP）の使用でした。もう一人は、出産後2日間メドロオキシプロゲステロンの治療を受けて、7日後にDVTを起こしました。これらのデータは、一般集団において避妊目的で使用したメドロオキシプロゲステロンの治療後にDVTのリスクが高いとは支持するものではありません。

世界保健機構（WHO）提供の研究では、プロゲステチンの血栓リスクが評価されました[2]。研究の集団は、一般のデータベースを通じて選ばれた74,068名の女性のコホートでした。59名の女性が発症性VTE（24PE/35VTE）の範疇に合致しました。10例がさらなる解析から除外されました。理由は他の研究にも参加していたからでした。残り49例とマッチした275例のコントロール群はnested case-control designを用いて評価されました。プロゲステチンのみの使用では、全体として相対危険度（RR）が2.4になることがわかりました。しかし、プロゲステチンの使用を避妊目的のみに分けてみると、他の適応使用の場合（RR 5.3）と比較して危険度は高くありませんでした（RR 1.3）。後者の群では、高用量での治療または高齢者群も含まれていたかもしれません。広く白人を対象としたので、よくみられる血栓性素因である第V因子ライデンやプロトロンビン20210変異が重要な症状であったとすべきでしょう。しかし、これらまたは他の血栓性素因のある女性にプロゲステチンのみの使用した時のリスクはまだ評価されていません。

もし全てのプロゲステチンのリスクが同じであれば、第3世代と第2世代の経口避妊薬を使用した女性において血栓のリスクが上昇するかどうか疑問となります。第3世代のプロゲステチンであるnorgestimate, gestodene, desogestrelとoestrogenをOCPとして併用した場合、norethindrone, levonorgestrel, などの第2世代と併用した場合に比べて血栓のリスクは上昇します。またnorgestrelは単独では評価されていませんが、OCPの一部として使用しても血栓リスクに違いはないことが報告されています。

プロゲステチンは避妊としてのみ使用した場合、血栓性素因のある女性においても安全でしょうか？ この疑問に対する答えはまだ分かっていません。WHOの研究に基づくと、血栓性素因のタイプや病歴より比較的血栓のリスクが低い女性では選択肢になるでしょう。Levonorgestrelをコーティングした子宮内用具（Mirena）はあまり研究されていませんが、より安全な代替えになるかもしれません。他の適応によりプロゲステチンを投与されている血栓性素因のある女性では、代替え治療ができない場合にはDVTのリスクが高くなると想像されます。予防的抗凝固のリスクとベネフィットをよく考えるべきでしょう。

参考文献

1. Schwallie PC. Experience with Depo-provera as an injectable contraceptive. *J Reprod Med* 1974; 13(3): 113-7.
2. Vasilakis C, Jick H, del Mar Melero-Montes M. Risk of idiopathic venous thromboembolism in users of progestagens alone. *Lancet* 1999; 354(9190): 1610-11.

不明の血栓性素因と手術

訳：広島大学病院輸血部 藤井 輝久

質問 症例

私は血栓傾向のある若い男性患者の治療についてみなさんの意見を伺いたいと思います。3年前に彼は腸骨大腿部及び下大静脈の自然血栓を起こしました。アンチトロンビンやプロテインC，プロテインS，第V因子ライデン，プロトロンビン変異，プラスミノゲン，ホモシスチン，ループスアンチコアグラントの検査は全て正常でした。さらに彼の血小板数も正常でした。夜間血色素尿症の検査も陰性でした。2年前，神経学的問題が出現し彼はMRIにて頭蓋内の静脈洞血栓と診断されました。1年後，神経徴候が再燃し，左側頭葉の静脈血栓と診断されました。彼がワーファリンによる抗凝固療法を受けている時に血栓は起こり，そして現在は，低分子（LMW）ヘパリンの治療を毎日受けています。その治療を開始して以来，彼に明らかな血栓の再燃はありませんが頭痛や頭蓋内圧亢進を示唆する症状が続いています。神経内科医は，頭蓋内圧を測定しもし高いようならシャントを施行すべきだと信じています。質問ですが：抗凝固のコントロールの観点から手術にあたってどのようなお勧めをされますか？

回答

Man-Chiu Poon, MD

University of Calgary, Foothills Hospital, Calgary, Alberta, Canada

これは大変な症例です！ 神経学的シャント術の治療のために私の提案は，その24時間前にLMWヘパリンを中止することでしょう。しかし，術後24-48時間で脳外科医が再開しても安全とした時点でLMWを再開します。私はまた患者がLMWを再開するまでの周術期に両足に間歇的空気圧迫の使用も提案するでしょう。さらなる予防のために段階的圧迫ストッキングの使用を考慮する人もいるでしょう。この患者においてループスアンチコアグラントを含む全ての過凝固の精査は正常でした。患者はループスインヒビターが陰性でも抗体があるかも知れないので，私は抗カルジオリピン/抗 β GP I抗体検査も提案するでしょう。

訳者ワンポイントメモ

この症例を国際抗リン脂質抗体シンポジウム2006改定版の診断基準に当てはめてみると、臨床診断基準は満たしていますので、検査診断基準を満たすかどうかです。ループスアンチコアグラント陰性でも、抗カルジオリピン抗体や抗 β 2GP I抗体のどちらかが12週間間隔をあけて2回陽性であれば、抗リン脂質抗体症候群と診断できます。

間歇的空気圧迫と圧迫ストッキング（弾性ストッキング）ですが、日本の肺塞栓症/深部静脈血栓症予防ガイドライン（Japanese guideline for prevention of venous thromboembolism）によると、併用については言及されておらず、リスクが低い場合弾性ストッキング、高い場合には間歇的空気圧迫（但し、抗凝固療法の併用も含む）が推奨されているようです。ただ、併用して悪いというデータはないようです。

MEMO

Haemophilia and Haemostasis (日本語訳版)

2011年2月

厚生労働省エイズ対策研究事業

「HIV感染症の医療体制の整備に関する研究」

分担研究者：木村昭郎（発行者）

広島大学病院 血液内科

齊藤誠司（編集者），藤井輝久（監修者）

広島大学病院 輸血部

〒734-8551 広島市南区霞1-2-3

TEL：082-257-5351

<http://www.aids-chushi.or.jp>

非売品

※無断複写・転載を禁じます。

