

先天性疾患

1 | 血友病

ポイント

- 血友病は、血液凝固第 VIII (IX) 因子の量的、質的欠乏に基づく遺伝性出血性疾患で、第 VIII 因子欠乏症が血友病 A、第 IX 因子欠乏症が血友病 B である。
- 特に誘因のない自然出血によって救急医療機関に搬送される可能性は少ないが、腸腰筋出血や氣道周囲（咽頭や喉頭など）の出血は、入院にて十分な止血治療を実施する必要がある。
- 救急搬送される可能性がある出血症状としては、脳出血、食道静脈瘤や他の消化管疾患からの消化管出血、あるいは大きな外傷による出血、医療機関での観血的処置後の止血困難などが考えられる。
- 血友病の出血・観血的処置時の止血治療の基本は、第 VIII (IX) 因子製剤を静脈注射し、欠乏した因子の補充を行うことである（補充療法）。ただし、インヒビター保有例に対しては、これらの第 VIII (IX) 因子製剤は無効となるため、止血管理には、第 VIII (IX) 因子を経由せずに、主に外因系凝固因子を活性化させて凝固反応を促進するバイパス止血療法が用いられる。
- 一般的な止血治療の方法については、日本血栓止血学会から「インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン 2013 年改訂版¹⁾」「インヒビター保有先天性血友病患者に対する止血治療ガイドライン 2013 年改訂版²⁾」、およびその補遺版が発行されている。
→ <http://www.jsth.org/wordpress/guideline/>
- 出血症状に対する止血治療の他に、FVIII 機能代替二重特異抗体製剤（商品名：ヘムライブラ[®]）や抗 TFPI モノクローナル抗体（商品名：アレモ[®]）を用いた出血予防を実施している患者が最近増加している。
- 患者は緊急時に提示する 2 つ折りの緊急時患者カード（下図）を所持している場合があり、本カードには患者の止血治療に必要な情報が記載されている。

表紙

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

裏表紙

かかりつけ 医療機関	_____ 病院・ _____ 科
担当医	_____
連絡先（平日昼間）	_____
連絡先（休日・夜間）	_____
救急対応 医療機関	_____ 病院・ _____ 科
担当医	_____
連絡先（平日昼間）	_____
連絡先（休日・夜間）	_____

内側

診断名	_____
因子活性： _____ %	インヒビター 有・無
出血の治療に使用している製剤：	_____
投与量： _____	単位：mg
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 上記製剤がない場合は、他の _____ 因子製剤でも出血傾向の抑制が期待できます。 ▪ 出血の場合は _____ 単位：mg をできるだけ早急に投与して下さい。 	

自由記載欄	_____
 <p>具体的な治療方針は、 こちらをご参照下さい →</p> <p><small>この印刷物は、令和 6 年度学術研究費補助金（エイズ対策制作研究事業）を助成して作成されました。 HbV 感染血友病患者の救急対応の最適化のための研究（研究代表者：日笠聡）</small></p>	

- 搬送された血友病患者の止血治療の方針決定には、血友病 A か B か、インヒビターの有無、普段止血に使用している製剤名と単位数、出血予防薬としてヘムライブラ® やアレモ® を使用しているか否か、そして通院施設、および患者の体重などの情報が必要である。搬送患者が血友病と判明した際には、最初にこれらを確認する。
- 血友病の止血治療における第一選択製剤は図 3 のアルゴリズムを参考に決定する。

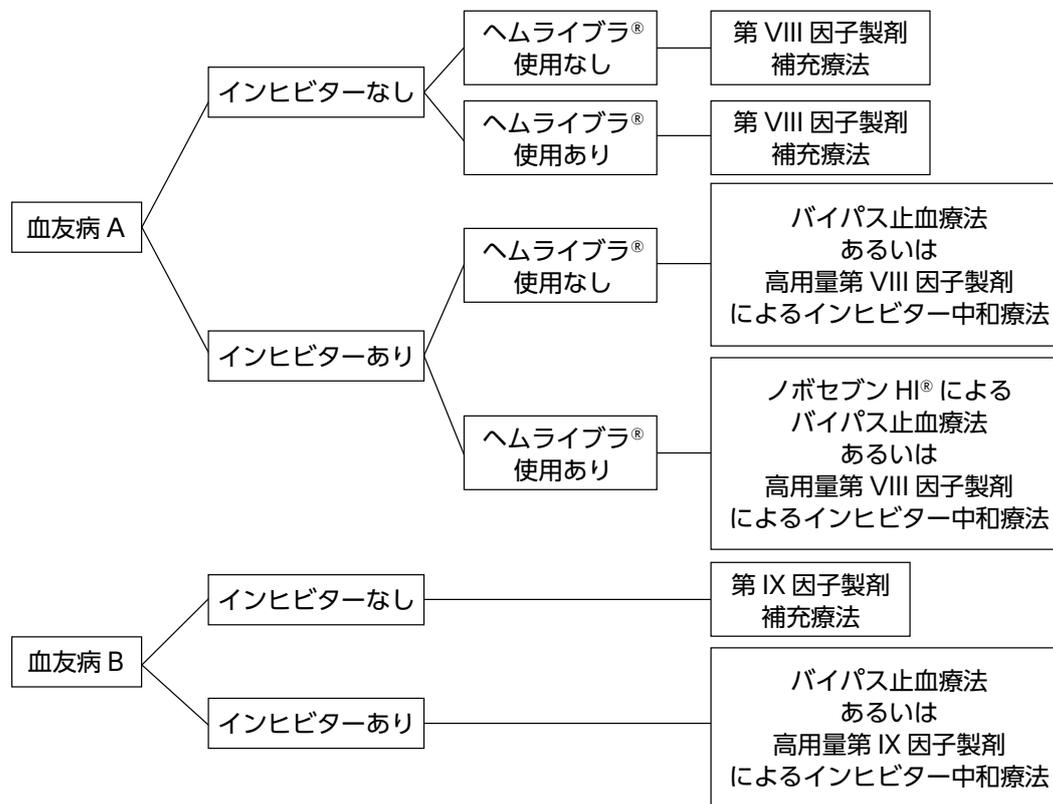


図 3. 血友病の止血治療における第一選択製剤

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

注 1. 治療方針について

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

注 2. 抗 TFPI モノクローナル抗体（商品名：アレモ®）を使用中の場合

血友病 A/B、インヒビターの有無を問わず、出血予防を目的に抗 TFPI モノクローナル抗体（商品名：アレモ®）を使用中の場合、止血治療薬の選択は図 3 と同じであるが、投与量や投与期間が異なる場合がある。

注 3. 治療に使用する製剤について

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

注 4. 病院内で血友病治療製剤がすぐに入手できない場合

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

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

表 1. ヘムライブラ[®] 使用の有無と止血治療

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

- インヒビター保有血友病 A 患者の出血症状の治療は、患者のインヒビターの力価や反応性、ヘムライブラ[®] の使用の有無によって、製剤の選択が変わる場合がある。ヘムライブラ[®] を使用中の患者は、緊急時患者カードとは別にヘムライブラ[®] 連絡カードを所持しているので、記載されている施設に必ず連絡を取り、治療方針を問い合わせる必要がある。どうしても治療の詳細が不明な場合は初回に遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤 (商品名: ノボセブン HI[®]) を 90 μ g/kg 投与する。
- インヒビター保有血友病 B 患者の出血症状の治療も、患者のインヒビターの力価や反応性によって製剤の選択が変わる場合がある。どうしても治療の詳細が不明な場合は初回にノボセブン HI[®] を 90 μ g/kg 投与する。
- 血友病 A/B、インヒビターの有無を問わず、出血予防を目的にアレモ[®] を使用している場合も、止血治療の第一選択製剤は同じである。ただし、軽度から中等度の出血に対して、第 VIII/IX 因子製剤あるいはバイパス止血製剤による治療を行う場合は、承認されている最低用量を目安として、出血部位や程度に応じて投与量や投与期間を判断する。活性型プロトロンビン複合体製剤 (ファイバ[®]) については、24 時間以内の最大投与量は体重 1 kg 当たり 100 単位を上限とすることが望ましい。

- 血友病治療について不明な点がある場合は、日本血栓止血学会血友病診療連携委員会のブロック拠点病院、地域中核病院などに問い合わせるとよい。
血友病診療連携委員会のWEBサイト→ <https://www.jsth.org/wordpress/com/jhnc/>
- 血友病には、治療の経済的負担を軽減するための医療費助成制度（特定疾病療養制度と小児慢性特定疾病医療費助成制度または先天性血液凝固因子障害等治療研究事業）があり、これらの制度を利用することによって自己負担額は実質無料となる。各制度を利用するには申請が必要なため、早めに医療ソーシャルワーカー（MSW）などに相談しておく必要がある。

1. 疾患概要

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

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

2. 主要症状

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

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

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

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

3. 救急搬送される可能性と搬送原因

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

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

4. 診断

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

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

5. 出血・観血的処置時の対応

1) 概要

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

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

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

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

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

2024年には、凝固再均衡(Re-balance)療法製剤コンシズマブ(商品名:アレモ[®])が発売された。アレモ[®]は、凝固制御因子の一つであるTissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI)の作用を抑制するモノクローナル抗体製剤で、インヒビターの有無を問わず全ての血友病A/B症例の出血予防(止血治療ではない)に適応があるが、主にインヒビターを保有する血友病B症例に使用される製剤と考えられる。

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

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

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

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

ヒビターのない血友病 A (ヘムライブラ[®] 使用例) ③インヒビターのない血友病 B、3) インヒビター保有血友病に対する止血治療 (総論) ①インヒビター保有血友病 A (ヘムライブラ[®] 非使用例) およびインヒビター保有血友病 B ②インヒビター保有血友病 A (ヘムライブラ[®] 使用例)、に分けて記載する。

2) インヒビターのない血友病に対する止血治療 (総論)¹⁾

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

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

表 2. 出血時の補充療法

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

表3. 観血的処置時の補充療法

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

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

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

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

表 4. 第 VIII・第 IX 因子製剤一覧表

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

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

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

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

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

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

出血予防を目的にアレモ® を使用している場合、軽度から中等度の出血に対する止血治療は、第 VIII 因子製剤の投与量を表 2、3 の最低用量を目安とし、出血部位や程度に応じて投与量や投与期間を判断する。ただし、重度の出血症状に対してはこの限りではない。

①インヒビターのない血友病 A (ヘムライブラ® 非使用例)¹⁾

インヒビターのない血友病 A に対して、表 2 (p.13)、表 3 (p.14) に準じた FVIII 製剤の補充療法を行うにあたり、目標因子活性を達成するために必要な投与量は下記の式で計算される。因子活性の上昇はすみやかで、投与後 30 分以内にピーク値に達する。

FVIII 必要量 (IU)

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

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

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

最近では FVIII の半減期を延長させた製剤が普及しており、これらの半減期はいずれの製剤も約 15

～20時間程度である。「インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン 2013年改訂版」においては、半減期標準型製剤を用いた場合の止血治療について記載されているため、半減期延長型 FVIII 製剤を使用する場合は、薬剤の添付文書を参照の上、連続投与の間隔を調整する必要がある。

重症の出血や手術時など、凝固因子活性を長期間高値に安定させる必要がある場合には、シリンジポンプを用いて FVIII 製剤を持続投与する方法もある。半減期標準型 FVIII 製剤を用いて持続投与を実施する場合は、まず目標因子活性までボース投与で FVIII 製剤を輸注し、直後から4単位 /kg/hr で持続投与を実施する。厳密には個々の症例により、FVIII の上昇値や半減期が異なるため、初回投与直後、および連続投与・持続投与中には適時凝固因子活性を測定し、出血の状況に応じた因子活性が得られているかを確認した上で、投与量を調整する必要がある。

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

②インヒビターのない血友病 A (ヘムライブラ[®] 使用例)⁵⁾

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

ヘムライブラ[®] は FVIII の作用を代替する抗体製剤で、半減期が非常に長く、皮下投与が可能であるが、実際の凝固機能は FVIII 活性に換算して 15% 程度で、投与量を増加させても効果は増強しない。このためヘムライブラ[®] は、日常の出血症状の予防効果はあるが、出血の止血治療には効果が不十分であり、出血時や観血的処置時には必ず別途 FVIII を用いた止血治療が必要になる。ヘムライブラ[®] を使用中のインヒビターのない血友病 A の止血治療は、ヘムライブラ[®] 非使用例と同様、表 2（p.13）、表 3（p.14）に準じて FVIII 製剤補充療法を実施する。

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

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

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

③インヒビターのない血友病 B¹⁾

インヒビターのない血友病 B に対して、表 2（p.13）、表 3（p.14）に準じた FIX 製剤の補充療法を行うにあたり、目標因子活性を達成するために必要な投与量は下記の式で計算される。因子活性の上昇はすみやかで、投与後 30 分以内にピーク値に達する。

FIX必要量 (IU)

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

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

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

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

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

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

出血予防を目的にアレモ[®]を使用している場合の、軽度から中等度の出血に対する止血治療は、第IX因子製剤の投与量を表2、3の最低用量を目安とし、出血部位や程度に応じて投与量や投与期間を判断する。ただし、重度の出血症状に対してはこの限りではない。

3) インヒビター保有血友病に対する止血治療(総論)²⁾

血友病A(B)患者にFVIII(FIX)製剤を投与した場合、一部の症例には投与されたFVIII(FIX)に対する同種抗体が産生される場合があり、これをFVIII(FIX)インヒビターと呼ぶ。FVIII(FIX)インヒビターは、FVIII(FIX)の機能を抑制するため、FVIII(FIX)製剤の効果は減弱・消失する。

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

インヒビター保有血友病症例は、FVIII(FIX)製剤を投与しても効果が得られないため、大部分の症例には、FVIII(FIX)を経由せずに外因系凝固因子を活性化させて凝固反応を促進するバイパス止血療

法が用いられる。一方、インヒビターが低力価の症例の一部は、大量のFVIII (FIX) 製剤によるインヒビター中和療法 (中和療法) が用いられる場合もある。

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

表5. インヒビター保有血友病症例の止血治療における薬剤選択

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

バイパス止血療法に用いられる薬剤には、活性型プロトロンビン複合体製剤 (aPCC) (乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体 商品名:ファイバ静注用 1000[®] 製造販売元:武田薬品工業株式会社)、遺伝子組み換え型活性化第VII因子製剤 (rFVIIa) (エプタコグ アルファ 商品名:ノボセブンHI 静注用シリンジ[®] 製造販売元:ノボノルディスクファーマ株式会社)、あるいは凝固第X因子加活性化第VII因子製剤 (FVIIa/X) (乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子 商品名:バイクロット[®] 製造販売:KM バイオロジクス株式会社 プロモーション提携:一般社団法人日本血液製剤機構) の3種類がある。表6にそれぞれの投与方法・投与量を示す。

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

表6. バイパス止血剤の特徴

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

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

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

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

中和療法を実施する場合は、血液中のインヒビターを中和するのに必要な FVIII (FIX) 量を、以下の式で計算する。実際の止血治療には以下の中和量に加えて、表 2 (p.13)、表 3 (p.14) に示す止血治療に必要な因子量を追加投与する必要がある。

中和量

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

仮にヘマトクリット値を 50% とすると、

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

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

その後は引き続き、止血の維持のために一定の期間 FVIII (FIX) 製剤を繰り返し投与 (連続投与) あるいは持続投与する必要がある。(血友病 A : p.16 ①インヒビターのない血友病 A (ヘムライブラ[®] 非使用例) 参照、血友病 B : p.17 ③インヒビターのない血友病 B 参照)

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

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

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

インヒビター保有血友病 A (ヘムライブラ® 非使用例) およびインヒビター保有血友病 B の止血治療は前述の総論のとおり、患者の現在のインヒビター力価 (< 5 BU/mL か ≥ 5 BU/mL か)、FVIII (FIX) 製剤投与後の反応性 (ローレスポンダーかハイレスポンダーか)、および出血症状の重症度 (軽度か重度か)、の組み合わせにより、バイパス止血療法または中和療法を決定する。(p.19 表5 参照)

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

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

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

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

②インヒビター保有血友病 A (ヘムライブラ® 使用例)⁵⁾

現在、大部分のインヒビター保有血友病 A 症例に対しては、ヘムライブラ® の定期投与による出血予防が実施されている。前述のとおり、ヘムライブラ® の凝固機能は FVIII 活性に換算して 15% 程度で、投与量を増加させても効果は増強しない。このためヘムライブラ® は、出血の止血治療には効果が不十分であり、出血時や観血的処置時には必ず別途バイパス止血療法または中和療法を併用する必要がある。バイパス止血療法と中和療法のいずれを選択するかについては、ヘムライブラ® 非使用例と同様表 5 (p.19) を参考に決定する。

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

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

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

一方、ヘムライブラ[®] を使用中のインヒビター保有血友病 A の現在のインヒビター力価が < 5 BU/mL の低値の場合は、出血の程度により中和療法も選択肢の一つとなる。この場合の FVIII 製剤の投与量は、ヘムライブラ[®] 非使用例と同じである。(p.16 参照)

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

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

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

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

6. 病院内で血友病治療製剤がすぐに入手できない場合の対処方法

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

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

第 VIII 因子製剤

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

第 IX 因子製剤

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

バイパス止血製剤

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

7. 血友病とは関連のない疾患・症状で搬送された場合

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

8. 医療費助成制度

血友病には、治療の経済的負担を軽減するための医療費助成制度 (特定疾病療養制度と小児慢性特定疾病医療費助成制度または先天性血液凝固因子障害等治療研究事業) があり、これらの制度を利用することによって自己負担額は実質無料となる。各制度を利用するには申請が必要なため、早めに医療ソーシャルワーカー (MSW) などに相談しておく必要がある。

9. 参考文献

- 1) 藤井 輝久, 他. インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン 2013 年改訂版. 日本血栓止血学会誌 24 巻 6 号 Page619-639, 2013.
- 2) 酒井 道生, 他. インヒビター保有先天性血友病患者に対する止血治療ガイドライン 2013 年改訂版. 日本血栓止血学会誌 (0915-7441)24 巻 6 号 Page640-658, 2013.
- 3) 藤井 輝久, 他. 血友病患者に対する止血治療ガイドライン 2014 年補遺版. 日本血栓止血学会誌 26 巻 1 号 Page75-78, 2015.
- 4) 藤井 輝久, 他. 血友病患者に対する止血治療ガイドライン 2015 年補遺版. 日本血栓止血学会誌 27 巻 1 号 Page107-114, 2016.

- 5) 徳川 多津子, 他. 日本血栓止血学会 血友病患者に対する止血治療ガイドライン 2019年補遺版 ヘムライブラ (エミシズマブ) 使用について. 日本血栓止血学会誌 31 巻 1号 Page93-104, 2020.