

救急領域における 止血機能異常症の 診療ガイド

第2版

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

救急領域における 止血機能異常症の

診 療 ガ イ ド

第2版

厚生労働省 エイズ対策政策研究事業

HIV 感染血友病患者の救急対応の課題解決のための研究

序 文

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

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

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

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

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

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

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

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

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

研究代表者：兵庫医科大学 呼吸器・血液内科
日笠 聡

目次

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

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

本診療ガイドの使用に関して

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

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

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

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

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

本診療ガイドについて、ご意見を募集しております。

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

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

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

止血機能異常症のオーバービュー

ポイント

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

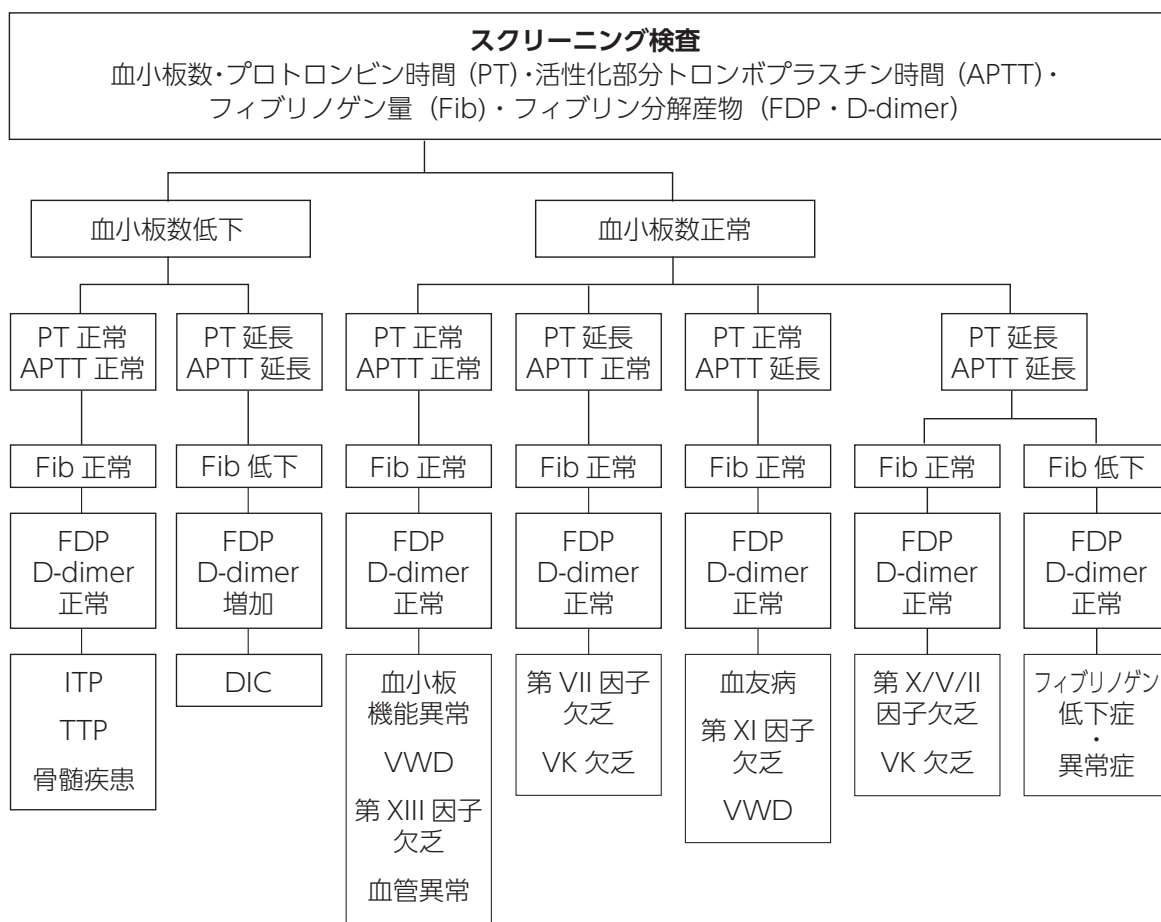


図1. 出血傾向のスクリーニング

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

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

1 | 診断

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

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

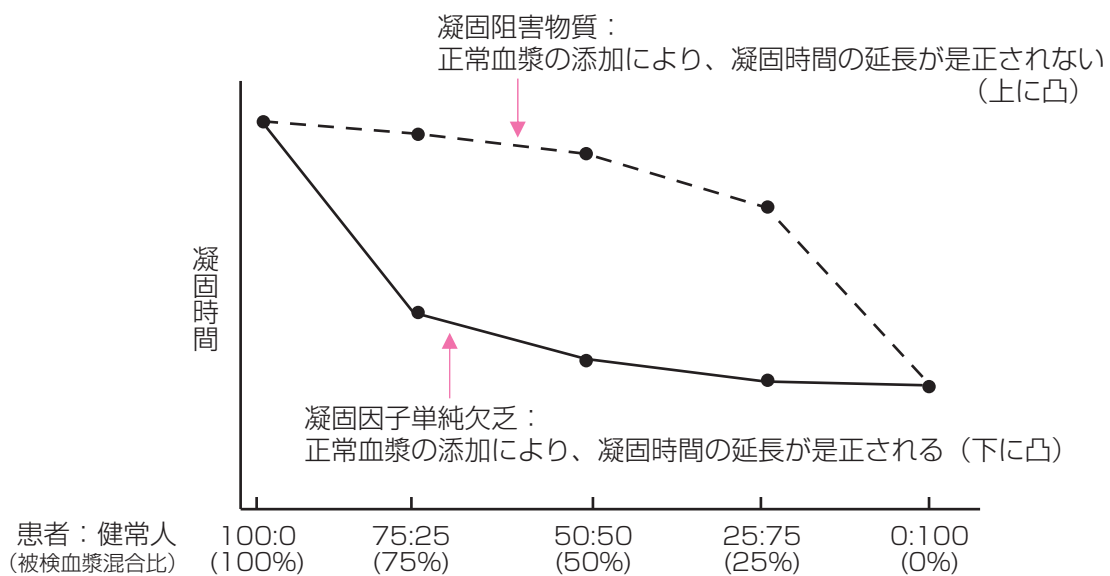


図 2. 交差混合試験 (クロスミキシング試験)

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

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

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

| 2 | 治療

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

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

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

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

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

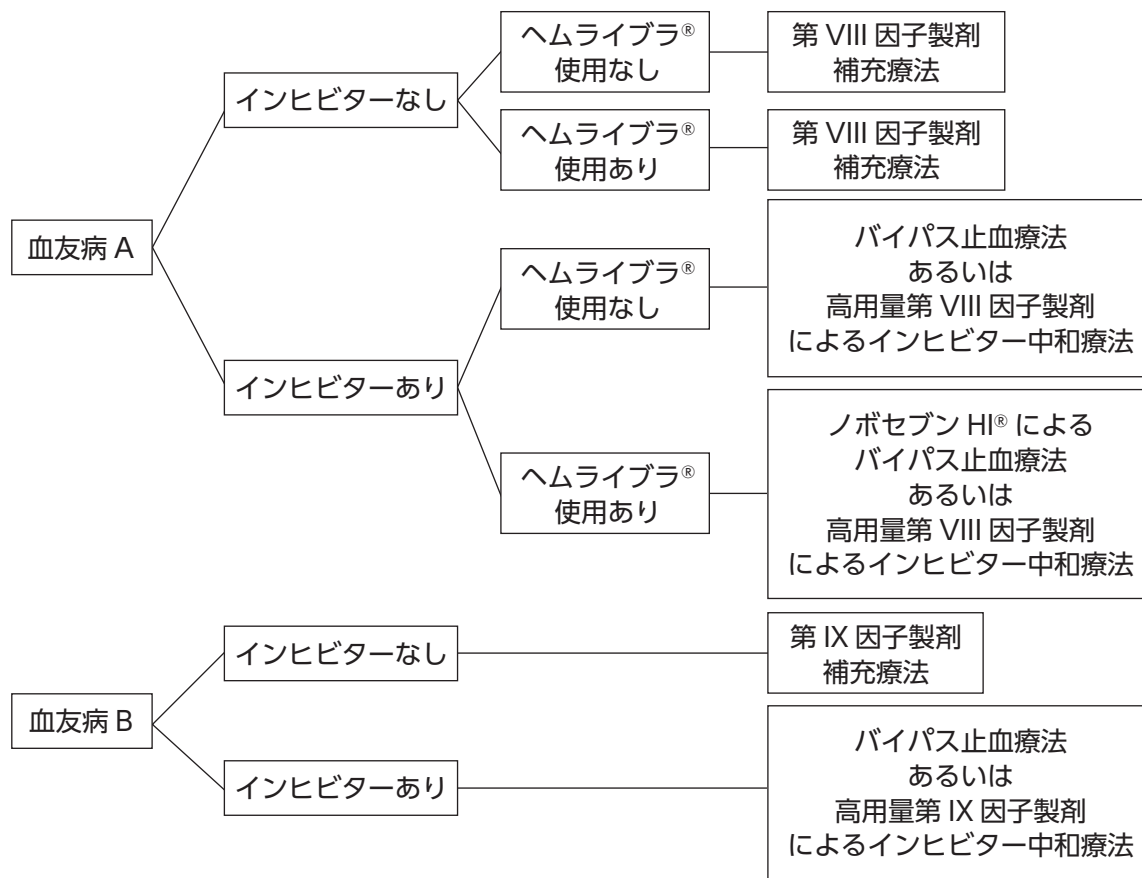


図3. 血友病の止血治療における第一選択製剤

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

注1. 治療方針について

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

注2. 治療に使用する製剤について

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

注3. 病院内で血友病治療製剤がすぐに入手できない場合

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

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

表 1. ヘムライブラ[®] 使用の有無と止血治療

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

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

1. 疾患概要

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

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

2. 主要症状

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

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

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

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

3. 救急搬送される可能性と搬送原因

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

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

4. 診断

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

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

5. 出血・観血的処置時の対応

1) 概要

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

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

2018年に発売されたFVIII機能代替二重特異抗体製剤エミズマブ(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、適応はインヒビターを保有する血友病A/B症例であるが、主にインヒビターを保有する血友病B症例に使用される製剤と考えられる。

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

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

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

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

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

2) インヒビターのない血友病に対する止血治療（総論）¹⁾

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

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

表 2. 出血時の補充療法

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

表3. 観血的処置時の補充療法

手術・処置	目標ピーク因子レベル	追加輸注の仕方
歯科治療 抜糸や切開を伴わない場合	原則不要。 止血困難時 20～40%	止血困難であれば、12～24時間おきに出血症状消失まで。
抜糸、または切開を伴う場合	50～80%	処置直前に1回のみ。経過に応じてピーク因子レベルを20～30%以上になるよう1～3日間。
理学療法前	20～40%	実施前に1回のみ。定期補充療法を行っている場合には、輸注日を理学療法の日になるべく合わせる。
関節穿刺	20～40%	必要に応じて1回。
腰椎穿刺	50～80%	12～24時間おきに1～4日間。
上部・下部消化管内視鏡検査と生検	50～80%	生検など、観血的処置を行った場合は、必要に応じて12～24時間おきに1～4日間。
肝生検	60～80%	必要に応じてトラフ因子レベルを30～40%以上に保つよう1～4日間。持続輸注を行ってもよい。
動脈血ガス測定目的の動脈穿刺、中心静脈カテーテル挿入	20～40%	必要に応じて1回。
ポート設置	80%以上	必要に応じてトラフ因子レベルを80%以上に保つよう3～5日間。
心臓カテーテル、TACE、血管造影など	60～80%	必要に応じて12～24時間おきに3～7日間。処置後持続輸注を行ってもよい。
扁桃腺切除術	80%以上	トラフ因子レベルを40～50%に保つよう5～7日間。また、トラネキサム酸1回15～25mg/kgを1日3～4回内服か1回10mg/kgを1日3～4回の静注を補充療法に併用してもよい。
結石超音波破砕術	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 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時間を要するが、FVIII (FIX) 活性が 50% を超えると APTT は正常範囲となる場合が多いため、APTT のモニタリングだけでは止血機能の評価が不十分である。したがって、通常の止血モニタリングとして APTT を測定しつつ、適時 FVIII (FIX) 活性を測定し、製剤投与量を調節することが重要である。

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

① インヒビターのない血友病 A (ヘムライブラ® 非使用例)¹⁾

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

FVIII 必要量 (IU)

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

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

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

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

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

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

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

②インヒビターのない血友病 A (ヘムライブラ[®] 使用例)⁵⁾

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

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

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

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

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

③インヒビターのない血友病 B¹⁾

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

FIX 必要量 (IU)

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

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

とになる。

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

治療に使用する製剤は、患者が普段から使用しているものを引き続き使用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これらを測定し、出血の状況に応じた因子活性が得られているかを確認した上で、投与量を調整する必要がある。

3) インヒビター保有血友病に対する止血治療（総論）²⁾

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

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

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

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

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

表 5. インヒビター保有血友病症例の止血治療における薬剤選択

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

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

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

表 6. バイパス止血製剤の特徴

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

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

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

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

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

中和量

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

仮にヘマトクリット値を 50% とすると、

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

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

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

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

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

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

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

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

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

力価が上昇する可能性がある。

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

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

②インヒビター保有血友病 A (ヘムライブラ[®] 使用例)⁵⁾

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6. 病院内で血友病治療製剤がすぐに入手できない場合の対処方法

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

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

第 VIII 因子製剤

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

第 IX 因子製剤

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

バイパス止血製剤

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

7. 血友病とは関連のない疾患・症状で搬送された場合

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

8. 参考文献

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

2 | von Willebrand 病 (VWD)

ポイント

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

外側	<p style="text-align: center;">わたしは 出血性疾患 を もっています</p> <p style="text-align: center;">出血の治療や手術時には 凝固因子製剤の投与が必要です 至急 裏面の医療機関に連絡してください</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>	<p style="text-align: center;">通院医療機関・診療科</p> <p>1 _____ 病院・ _____ 科</p> <p>担当医 _____</p> <p>連絡先 (平日昼間) _____</p> <p>連絡先 (休日・夜間) _____</p> <p>2 _____ 病院・ _____ 科</p> <p>担当医 _____</p> <p>連絡先 (平日昼間) _____</p> <p>連絡先 (休日・夜間) _____</p>
内側	<p>診断名 _____</p> <p>因子活性: _____ % インヒビター 有・無</p> <p>出血の治療に使用している製剤: _____</p> <p>投与量: _____ 単位: mg</p> <p>▪ 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。</p> <p>▪ 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。</p>	<p>自由記載欄</p> <p>-----</p> <p>-----</p> <p>-----</p> <p>-----</p> <p>-----</p> <p><small>この印刷物は、令和3年度先端科学研究所共同基金(エイズ対策特別研究事業)を助成作成いたしました。 エイズ予防指針に基づき対策の推進と意識のための研究(研究代表者: 白取理樹、研究分担者: 日笠聡)</small></p>

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

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

1. 疾患概要

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

2. 主要症状

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

3. 救急搬送される可能性と搬送原因

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

4. 診断¹⁾

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

5. 出血・観血的処置時の対応¹⁾

1) 概要

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

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

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

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

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

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

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

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

2) VWF 含有製剤

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

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

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

表 7. 出血・観血的処置時のコンファクト F® 静注用の投与量

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

投与量は FVIII 活性ではなく VWF 活性を基準に投与すること。

表 8. 出血・観血的処置時のボンベンディ静注用 1300® の投与量

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

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

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

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

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

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

6. 病院内で VWF 含有製剤がすぐに入手できない場合の対処方法

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

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

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

7. VWD とは関連のない疾患・症状で搬送された場合

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

8. 参考文献

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

後天性疾患

1 | 免疫性血小板減少症（特発性血小板減少性紫斑病）（ITP）

ポイント

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

1. 疾患概要

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

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

2. 主要症状

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

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

3. 救急搬送される可能性と搬送原因

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

4. 診断

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

表 9. 血小板減少の原因

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

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

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

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

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

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

これらに加え、腹部超音波検査や CT などにより脾腫の有無を確認する。

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

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

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

5. 出血・観血的処置時の対応

1) 概要

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

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

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

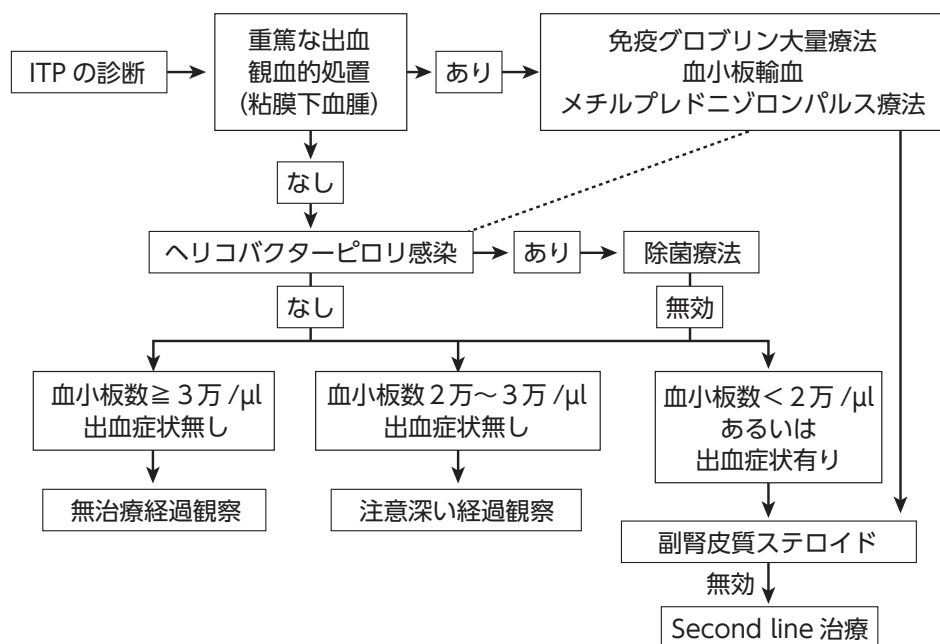


図4. 成人の免疫性血小板減少症 (ITP) 治療の流れ

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

2) 重篤な出血、観血的処置時の治療

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

表 10. 観血的処置・手術時に推奨される血小板数

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3) 出血症状が軽微、あるいは無症状の場合

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

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

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

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

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

6. ITP とは関連のない疾患・症状で搬送された場合

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

7. 参考文献

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

2 | 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)

ポイント

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

1. 疾患概要

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

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

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

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

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

2. 主要症状

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

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

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

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

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

3. 救急搬送される可能性と搬送原因

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

4. 診断

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

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

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

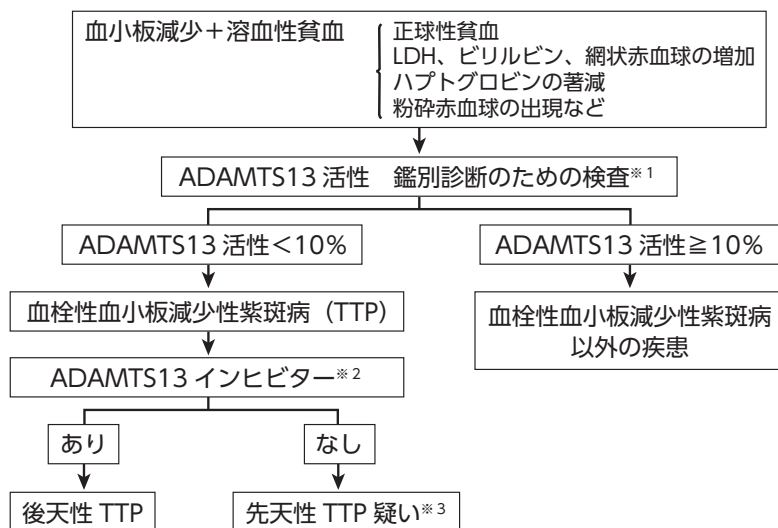


図 5. 血栓性血小板減少性紫斑病の診断

※ 1 鑑別診断のための検査

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

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

※ 3 先天性 TTP の確定診断には遺伝子解析が必要

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

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

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

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

5. 治療

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

1) 微小血栓形成の抑制

①血漿交換療法

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

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

表 11. PLSMIC score と French score³⁾

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

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

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

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

②カブラシズマブ (商品名：カブリビ®)

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

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

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

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

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

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

2) ADAMTS13 インヒビターの抑制・根絶

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

①ステロイド療法

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

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

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

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

②リツキシマブ (商品名：リツキサン[®])

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

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

③その他の免疫抑制療法

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

6. TTP とは関連のない疾患・症状で搬送された場合

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

7. 参考文献

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

3 | 後天性血友病 A

ポイント

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

1. 疾患概要

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

2. 主要症状

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

3. 救急搬送される可能性と搬送原因

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

4. 診断

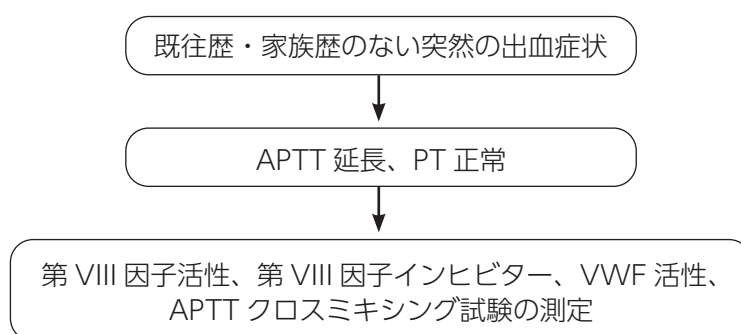
突然の出血症状があり、血小板数、PT、フィブリノゲンが正常で、APTT が延長、さらに第 VIII 因子活性 (FVIII : C) の低下を認めた場合は本症を疑い、VWF 活性が正常、FVIII インヒビターが 1 ベセスダ単位 (BU) /mL 以上の場合、後天性血友病 A と診断する (図 6)。FVIII : C やインヒビター力価の結果を得るまでに時間を要する場合は、APTT クロスミキシング試験によって、APTT 延長の原因が凝固因子の欠乏によるものか、凝固インヒビターによるものかを鑑別することができる。(p. 5 図 2 参照)

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

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

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

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



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

図 6. 後天性血友病 A の診断

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

5. 治療

1) 出血・観血的処置時の止血治療

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

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

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

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

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

どの業務時間外でも薬剤の供給が可能な場合があるので、以下に紹介しておく。

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

2) 出血の予防

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

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

表 12. 後天性血友病 A に対するヘムライブラ[®] の投与量

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

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

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

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

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

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

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

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

3) 免疫抑制療法

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

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

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

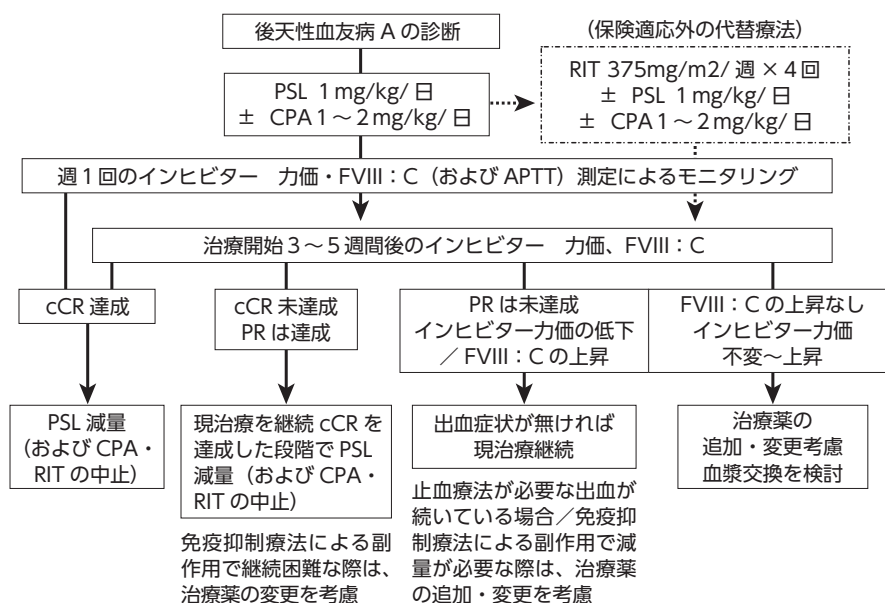


図 7. 後天性血友病 A に対する免疫抑制療法のアルゴリズム

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

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

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

6. 後天性血友病 A とは関連のない疾患・症状で搬送された場合

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

7. 参考文献

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

発行

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

研究代表者

兵庫医科大学 呼吸器・血液内科 日笠 聡

研究分担者

宗像水光会総合病院 小児科 酒井 道生

東京医科大学 臨床検査医学分野 天野 景裕

三重大学医学部附属病院 輸血・細胞治療部 松本 剛史

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

独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター HIV/AIDS 先端医療開発センター

矢倉 裕輝

研究協力者

大阪大学医学部附属病院 輸血部 柏木 浩和 (免疫性血小板減少症)

奈良県立医科大学 輸血部・血液内科 松本 雅則 (血栓性血小板減少性紫斑病)

2024年3月

