

# 血友病

## 1. 疾患名ならびに病態

### 血友病

先天性血液凝固異常症の中で最多の X 連鎖潜性（劣性）遺伝の出血性疾患であり、幼少期より重度の出血症状を反復する。凝固第 VIII 因子(FVIII)異常症である血友病 A と第 IX 因子(FIX)異常症の血友病 B に分類される。出生数は 1 万人に 1 人(男子出生 5,000 人に 1 人)と考えられており、令和 3 年度血液凝固異常症全国調査（厚生労働省委託事業）によるとわが国の患者数は血友病 A が 5,657 人、血友病 B が 1,252 人と報告されている<sup>1)</sup>。

## 2. 小児期における一般的な診療

### ◇ 主な症状

【症状】関節内出血や筋肉内出血などの深部出血が特徴で、同じ関節に出血を繰り返すと標的関節となり、慢性滑膜炎、関節軟骨破壊、関節変形・拘縮を生じ、血友病性関節症となる。新生児では分娩時の吸引・鉗子分娩に起因する頭蓋内出血が認められるが、それ以外の出血は稀である。その後、ハイハイやつかまり立ち、1 人歩きなど活動性が高まる生後 8 か月～1 歳前後で皮下出血や口腔内などの粘膜出血で診断されることが多い。幼児期以降は体重負荷のかかる足や膝関節および肘関節、それらを支持する筋肉に出血を来すようになる。

### ◇ 診断の時期と検査法

【診断】幼少期から反復する特徴的な出血症状と、家族歴、とくに母方祖父や母方叔父の情報が必要である。家族歴のない孤発例が 1/3 程度いる。血液検査では活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)が延長するが、プロトロンビン時間(PT)は正常である。FVIII 活性あるいは FIX 活性を測定し、FVIII 活性あるいは FIX 活性が単独に欠乏・低下している (<40%) 場合に血友病と診断される。ただし、FVIII 活性が低い場合は、フォンヴィレブランド因子活性を測定し、フォンヴィレブランド病を除外することが必要である。重症度は FVIII あるいは FIX 活性で規定され、1%未満が重症、1-5%未満が中等症、5-40%未満が軽症と分類される。

### ◇ 経過観察のための検査法

治療のために FVIII あるいは FIX 製剤を使用している場合は、投与前の凝固因子活性（トラフ値）や製剤投与後の因子活性（ピーク値）を測定する事が望ましい。また、製剤を新規に投与した場合あるいは製剤を変更した場合は、インヒビターの値を定期的に測定する事が望ましい。凝固因子製剤の輸注開始後、重症血友病 A 患者の 20-30%、重症血友病 B 患者の 3-5%にインヒビターが出現する。インヒビターが出現すると通常の FVIII 製剤あるいは FIX 製剤の止血効果が低下し、治療法の変更を余儀なくされる。

### ◇ 治療法

【治療】出血時補充療法と定期補充療法の二つに分けられる。出血時の凝固因子製剤の投与

量や投与間隔は、出血の部位や程度によって異なる 2)。出血時、迅速に凝固因子の補充ができるように、在宅で患者あるいは家族が凝固因子製剤を輸注することが保険収載されている。家庭での末梢血管からの補充が基本であるが、血管確保が困難な場合には中心静脈にポートを留置することも考慮する。定期補充療法は出血予防あるいは関節症の発症進展抑止を目的として、凝固因子を長期間にわたり定期的に補充する止血管理法である。重症血友病では関節障害の発症前から開始する一次定期補充療法を導入することが望ましい。投与量や投与間隔のレジメンは使用する製剤によって異なる。また、2018 年から血友病 A 患者に対して、皮下注射製剤であるヒト化二重特異性モノクローナル抗体の Emicizumab を用いた出血傾向の抑制が可能になった。週 1 回あるいは 2 週に 1 回、または 4 週に 1 回と投与間隔を選択できる。Emicizumab は出血傾向の抑制を目的とした定期的な投与のみに使用する 3)。出血時には FVIII 製剤で治療を行う必要がある。さらに、出血時には補助療法として RICE (局所の安静、冷却、圧迫、挙上) が重要である。粘膜出血には抗線溶薬のトラネキサム酸の併用が有用であるが、血尿時には使用できない。

#### ◇ 合併症および障がいとその対応

##### 【合併症】

関節出血を繰り返し起こすと、関節の破壊が起こり血友病関節症となることがある。出血の心配から十分に歯磨きができなくなり、歯科をなかなか受診しないことが続けば、齲歯や歯周病が重症化することがある。治療に使用する FVIII や FIX 製剤に対する同種抗体 (インヒビター) ができることがある。

##### 【小児期の合併症とその対応】

インヒビター保有症例の出血時にはバイパス止血製剤である遺伝子組み換え活性型第 VII 因子製剤 (rFVIIa)、活性型プロトロンビン複合体製剤 (aPCC)、乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子 (pdFVIIa/FX) のいずれかが選択される 4)。直近のインヒビター値が 5BU/mL 未満の場合には、重度の出血時に高用量の凝固因子製剤を用いた中和療法が行われることもある。インヒビターを消失させるためには免疫寛容導入療法が行われる。2018 年にインヒビター保有血友病 A 患者に対して Emicizumab を用いた出血傾向の抑制が可能になったが、出血時のバイパス止血製剤の併用時には血栓塞栓症 (TE) 及び血栓性微小血管症 (TMA) の出現に留意する必要がある 3)。

### 3. 成人期以降も継続すべき診療

#### ◇ 移行・転科の時期のポイント

血友病の治療は生涯にわたって必要であり、基本的に乳幼児期から行っている治療を成人になっても継続する。移行期医療の方法は、小児科が成人以降も継続して診療する、同一施設内の成人診療科へ移行する、異なる施設の成人診療科へ移行する場合がある。移行時期に関しても高校入学時、高校卒業時など、それぞれの患者や診療施設で異なる。移行期医療のポイントは、移行前に患者に対して病気に関する知識の再確認を行い、必要に応じて再教育を行い、担当医が変わっても心配がないよう、血友病治療の自己管理が出来るように指導することである。さらに治療を引き継ぐ成人診療科の医師が治療方針に戸惑うことがないように確実な情報提供を行うことが重要である。血友病は長期にわたり診療を受けていた

め、患者や家族と小児科医との間に強い信頼関係が構築されている場合が多い。そのため、移行期に患者や家族が不安を感じる場合がある。円滑な移行期医療を行うためには、小児科と成人診療科で出血歴や治療経過はもちろんのこと、患者の特性や家族背景なども含めた情報提供のカンファレンスを開くことや、数年間小児科と成人診療科で併診することが有用な場合もある。また、血友病の専門的知識と経験を有した血友病専門看護師やコーディネーターなど多職種が関わることにより成人診療科への移行がスムーズに行われる症例も多い。

2018年には日本血栓止血学会の血友病診療連携委員会が発足し、北海道、東北、関東・甲信越、東海・北陸、近畿、中国・四国、九州の7ブロックに計14の血友病ブロック拠点病院が選定された<sup>5)</sup>。各地域の中核拠点病院、血友病診療連携施設がブロック拠点病院と連携をとりながら日常診療や処方を行い、その上で患者は年に1回、定期的にブロック拠点病院を受診し、整形外科的な評価やリハビリ、歯科などの包括的ケア、新規薬剤の情報提供等を受け、治療方針の見直しを行う。このような地域連携を積極的に利用することで今後より円滑に移行期医療が行われることが期待される。

#### ◇ 成人期の診療の概要

1980年代以前に生まれた患者は重度の血友病性関節症を抱え、さらにヒト免疫不全ウイルス(HIV)やB型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)の感染を合併していることが多い。近年は青年から成人患者における二次定期補充療法あるいは三次定期補充療法の有効性が証明され、出血頻度の減少、関節機能の改善、関節MRIスコアの改善、QOLを改善させる効果などその有効性が報告されている<sup>6-8)</sup>。

## 4. 成人期の課題

#### ◇ 医学的問題

近年の血友病患者の平均寿命はHIV感染がない場合には非血友病患者と大差がなくなってきた<sup>9)</sup>。それに伴い、血友病性関節症やHIV/HBV/HCVに加え、血友病とは直接関係のない生活習慣病や悪性新生物、腎疾患などの併発が問題になってきている。血友病患者では健常者と比べると高血圧症の合併が有意に高いことが報告されている。動脈硬化、腎機能低下、頭蓋内出血などの高血圧症に伴う疾患のリスクを減らすために、40代以降の患者の血圧管理や生活指導は重要である。耐糖能異常、高血圧症、脂質異常症に対するモニタリングを行い、必要に応じて栄養指導や投薬、禁煙指導などを行う。血友病患者が脳梗塞や心筋梗塞を合併した場合の、凝固因子製剤とヘパリンやワルファリンなどの抗凝固療法やアスピリンなどの抗血小板薬併用の有効性や安全性の評価は今後の課題である。

#### ◇ 生殖の問題

血友病A保因者の場合、妊娠が進行するにつれて血中のFVIII活性値は有意に上昇し、大部分の保因者は正常範囲になる。しかし、一部の保因者では因子活性値が低いままであり、また血友病B保因者では妊娠の進行によるFIX活性値の有意な上昇はみられないため、凝固因子製剤の投与が必要となることがある。妊娠中は様々な出血リスクがあるため、初診時、妊娠中期、後期に凝固因子活性の測定を行い健康管理を行う。また、血友病の新生児にとっても出産は最も頭蓋内出血を来しやすいリスクの1つであり、血友病の周産期管理で

は産科医、血友病に詳しい内科医・小児科医および麻酔科医が連携し、集学的医療チームとして対応する事が望ましい。分娩方法は胎児に最も侵襲の少ない手法を選択し、頭蓋内出血を避けるために吸引分娩や鉗子分娩は避ける。分娩時および分娩直後は、凝固因子活性値がトラフ値が 50%以上に上昇させ維持する。血友病新生児あるいは保因者新生児の出生後、速やかに凝固因子活性を測定する。ただし、FIX 活性値は生理的に出生時は低値であるため、診断には注意が必要である。また、頭蓋内出血の早期発見のため頭部エコーを行う事が望ましい。以上の様な、適切な血友病周産期管理を目指して、「エキスパートの意見に基づく血友病周産期管理指針 2017 年版」が作成された 11)。家族歴等から血友病保因者が疑われるが診断に至らない場合は、血友病保因者の確定診断のために、遺伝子検査が必要になることがある。遺伝子検査の実施にあたっては、臨床遺伝専門医や遺伝カウンセリング体制などの整備が重要であり、適切なカウンセリングや検査の実施が求められる。

#### ◇ 社会的問題

定期補充療法の実施率の向上により血友病関節症など出血の合併症を有する患者が少なくなっており、血友病患者の QOL は向上していると考えられる。平成 28 年度の血液凝固異常症の QOL に関する研究では、大多数が就学・就労をしていると報告されている 12)。しかし、インヒビター保有患者や重度の血友病関節症を有する場合、その他の出血の合併症による身体活動の制限がある場合には、身体的負担の少ない職業を選択する必要がある 【保因者の問題】

近年、保因者でも凝固因子活性が低く、月経過多、鼻出血、抜歯時の止血困難など出血傾向を呈する症例が報告されているため 10)、保因者の凝固因子活性の測定、出血時の対応、妊娠・出産時の注意喚起などの保因者ケアが今後の課題である。また、移行期医療において、患者周囲の保因者に関する情報も引き継ぎの医師に提供すること、患者の娘に対する保因者ケアの必要性に関しても伝えていくことが大切である。

## 5. 社会支援

#### ◇ 医療費助成

日本では国民皆保険制度により、公的医療保険（健康保険制度）に加入することが義務付けられている。医療保険に加入していると以下に示す医療費を軽減する公費負担制度を利用できる。①特定疾病療養制度（特定疾病療養受療証）：1 ヶ月の医療費の自己負担限度額が 1 万円に軽減される。②小児慢性特定疾病医療費助成制度：20 歳未満の血友病患者が対象となる。治療が全額公費負担で受けられるようになり、医療費の自己負担分が無料になる。1 年に 1 回継続申請が必要である。③先天性血液凝固因子障害等治療研究事業（先天性血液凝固因子障害等医療受給者証）：20 歳以上の血友病患者が対象となる。治療が全額公費負担で受けられるようになり、医療費の自己負担分が無料になる。受給者証に記載されている医療機関での治療のみ有効なので、医療機関の変更や追加があった場合は新たに手続きが必要である。1 年に 1 回継続申請が必要である。④治療用装具・補装具：医師が治療上必要と認めて関節用装具などを処方した場合は、後で医療保険から 7 割分が支給される。また、身体障害者手帳を所持している患者が失われた身体機能を補完または代替する目的で障害別に給付される補装具も原則 1 割負担（所得によって上限あり）である。

#### ◇ 生活支援

【生活費を助成する制度（年金、手当）】病気やけがによる障害で日常生活や仕事をするのが困難になった場合の経済保障である障害基礎年金の申請ができる場合がある。血液・造血器その他の障害用（様式第 120 号の 7）の診断書用紙を用いて申請する。関節の障害も申請する場合は肢体の障害用（様式第 120 号の 3）の診断書用紙を用いて申請する。他にも、特別障害者手当や児童手当などの国や自治体が生活費を助成する制度があるが、各制度には受給条件があ

#### ◇ 社会支援

【社会支援・生活支援】生活や療養上の様々な問題や社会復帰の相談などはソーシャルワーカーに相談することが望ましい。治療製剤の輸注、在宅自己注射の指導や介助などの目的で訪問看護サービスを利用することも有用である。筋力低下などに対する在宅での理学療法、移動や家事などの日常動作が困難な患者には介護福祉士やホームヘルパーにも介入してもらうなど、社会資源を有効に利用することが望ましい。

#### 【参考文献】

1. 血液凝固異常症全国調査 令和 3 年度報告書. 東京, 財団法人エイズ予防財団, 2021.
2. 藤井輝久, 天野景裕, 渥美達也, 他: 日本血栓止血学会 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. 血栓止血誌 2013;24:619-639.
3. 徳川多津子, 石黒精, 大平勝美, 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. 血栓止血誌 2020;31:93-104
4. 酒井道生, 瀧 正志, 家子正裕, 他: 日本血栓止血学会 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. 血栓止血誌 2013;24:640-658.
5. 白幡聡. 血友病診療連携体制-欧米諸国とわが国の状況. 血栓止血誌 2017;28:443-450.
6. Collins P, Faradji A, Morfini M, et al. Efficacy and safety of secondary prophylactic vs. on-demand sucrose-formulated recombinant factor VIII treatment in adults with severe hemophilia A: results from a 13-month crossover study. J Thromb Haemost 2010; 8: 83-89.
7. Tagliaferri A, Feola G, Molinari AC, et al. Benefits of prophylaxis versus on-demand treatment in adolescents and adults with severe haemophilia A: the POTTER study. Thromb Haemost 2015; 114: 35-45.
8. Oldenburg J, Zimmermann R, Katsarou O, et al. Controlled, cross-sectional MRI evaluation of joint status in severe haemophilia A patients treated with prophylaxis vs. on demand. Haemophilia 2015; 21: 171-179.
9. Franchini M, Mannucci PM. Co-morbidities and quality of life in elderly persons with haemophilia. Br J Haematol 2010; 148: 522-33.
10. Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Bröcker-Vriends AH, et al. Bleeding in carriers of hemophilia. Blood 2006; 108: 52-56.
11. 瀧正志, 朝比奈俊彦, 佐道俊幸, 他: エクスパートの意見に基づく血友病周産期管理指 2017 年版. 日本産婦人科・新生児血液学会誌 27: 53-66, 2017

12. 血液凝固異常症のQOLに関する研究 平成28年度調査報告書. 東京, 竹谷英之, 血液凝固異常症QOL調査委員会, 2017.

【文責】

日本小児血液・がん学会 止血・血栓委員会

奈良県立医科大学小児科 野上恵嗣

奈良県立医科大学小児科 武山雅博 東京慈恵会医科大学附属第三病院輸血部/小児科  
加藤陽子