

## 研究目的

わが国における血友病および類縁疾患の最近の実態は本研究班で調査され、1981年末で、血友病A 2,188例、血友病B 419例、von Willebrand病 441例、その他156例、計3,204例の生存患者が把握された。また、先天性血小板機能異常症は血小板無力症160例、Bernard-Soulier症候群28例、血小板放出異常症19例、病型不明11例の計218例が把握された。

血友病をはじめとする先天性凝固障害症の出血に対する治療は欠乏する凝固因子を補充して止血をはかる方法が最も確実である。補充因子製剤の開発とその使用の普及につれ、止血管理は比較的容易となったが、反面、副作用も増加しつつあり、その対策の樹立がのぞまれる。

本年度は血友病患者出血時および手術時の補充療法基準の設定、凝固因子補充療法の障害とその対策を中心に検討する。

## 研究方法

1. 血友病患者の補充療法基準の設定：血友病患者出血時および手術時の補充療法の基準について協議検討した。

2. 血友病の補充療法による肝炎およびインヒビター発生の調査：個人カードA、Bを作成して研究協力者の各施設で昭和57年1月より12月の間に補充療法を行った血友病A、B、およびvon Willebrand病患者について肝機能障害、インヒビターの発生状況を調査した。

3. 血友病 home infusion対策：家庭内輸注を行うに際しての医師および医療従事者、患者の教育、行政、薬剤供給側などに対する必要事項の検討を行った。

## 研究結果

### 1. 血友病患者補充療法基準

血友病Aおよび血友病B患者の出血治療には濃縮第Ⅷ因子剤、第Ⅸ因子剤が主として用いられているが、投与量、方法については各施設毎に多少の差異がある。この点について、本研究協力者の大半が参加して作成した昭和56年度厚生省血液研究事業の「血液凝固因子及び血液凝固阻害物質に関する研究」班（主任研究者 安部英）の血友病患者出血時および手術時の補充療法基準案について協議し、本研究班もこの基準案を採択することとした（表1及び表2）。

### 2. 血友病の補充療法による肝機能障害およびインヒビター発生の調査

研究協力者の各施設で昭和57年1月より12月までの1年間に補充療法を行った血友病A 301例、血友病B 55例、von Willebrand病12例について肝機能障害およびインヒビター発生状況を調査した。うち、57年度に新たに観察した症例（血友病A 8例、B 1例、von Willebrand病1例）をのぞいて、すでに補充療法を反復うけていた症例の肝炎の既往は血友病A 110/293例（37.5%）、血友病B 22/54例（40.7%）、von Willebrand病5/11例（45%）であった。肝炎のうち、A型は血友病A 1例のみで、B型は血友病A 41例（37%）、血友病B 11例（50%）、von Willebrand病1例（20%）で、非A非B型は血友病A 35例（32%）、血友病B 9例（41%）、von Willebrand病4例（80%）であった。これらの症例がこの1年間に補充療法により総ビリルビン値1mg/dl以上を呈したものは血友

病A42/293例(14%), 血友病B5/54例(9%), von Willebrand病2/11例(18%)であった。  
GOT 50u以上は血友病A118例(40%), 血友病B27例(50%), von Willebrand病5例(45%),  
で、GPT 40u以上は血友病A180例(62%), 血友病B36例(66%), von Willebrand病6例(54%)  
であった。HB<sub>s</sub>抗原陽性者は血友病A5例(1.7%), 血友病B3例(5%)でvon Willebrand病  
はなく、e抗原陽性者は血友病A2例(0.7%), 血友病B2例(3.7%)であった。一方、HB<sub>s</sub>抗体  
陽性者は血友病A233例(79.5%), 血友病B36例(67%), von Willebrand病7例(64%)で、  
HB<sub>c</sub>抗体陽性は血友病A65例(22%), 血友病B12例(22%), von Willebrand病1例(9%)で、  
e抗体陽性は血友病A28例(9.5%), 血友病B3例(5.6%), von Willebrand病1例(9%)で  
あった。HA抗体陽性は血友病A29例(9.9%), 血友病B6例(11%), von Willebrand病0例で  
あった。又、既にインヒビターの発生していた症例は血友病A24例(3.4%), 血友病B2例(3.7%)  
であったが、この1年間に依然としてインヒビターを検出しえたものは血友病A21例、血友病B2例  
であった。

57年度に新しく補充療法を行った血友病A8例、血友病B1例、von Willebrand病1例はいずれ  
も肝炎の既往はなかったが、補充療法によって総ビリルビンの上昇は認めなかった。しかし、血友病  
A2例はGOT、GPT値ともに増加し、7例はHB<sub>s</sub>抗体陽性、3例はHB<sub>c</sub>抗体陽性で、e抗原2例  
陽性であった。血友病BはHB<sub>s</sub>抗体の陽性例はなかったが、von Willebrand病の1例は陽性化し  
ていた。インヒビターの新発生例はなかった(表3)。

三間屋は1981-82年に第Ⅷ因子濃縮剤をうけ定期的に肝機能検査を行いえた血友病A患者36例(濃  
縮製剤群)と1977年以降の濃縮剤導入前の19症例(AHF群)について、製剤使用量、B型肝炎ウイル  
ス感染率、慢性肝障害発生率を比較検討した。血液製剤の年間使用量はAHF群9800±8600単位か  
ら濃縮製剤群35300±22900単位と明らかに増加していたが、HBウイルス感染率は前者95%、後者87%  
で差異は殆どなく、又、慢性肝機能障害は前者21%に比し、後者33%とやや増加傾向にあったが有意  
の差ではないと報告した。

凝固因子製剤の大量の補充により溶血性貧血をきたすことが注目されているが、福井は4社の第Ⅷ  
因子濃縮製剤について抗A、抗B凝集素価と不完全不規則抗体を検索し、各ロット間に多少のはらつ  
きはあるが、抗A、抗B凝集素のみならず、IgG分画に属する不完全不規則抗体を含有していること  
を認めた。

### 3. 血友病および類縁疾患の止血管理

宮崎は新生児期の先天性代謝異常スクリーニングで高ヒスチジン血症を指摘され、精査の目的で入  
院、採血部位の異常出血より血友病Aと診断した症例の1年間の補充療法の経過をのべた。

長尾は血友病Aに発生したhigh responderのインヒビター例の出血治療について1) 関節出血ま  
たは軟部組織出血にはまずプロトロンビン複合体製剤(PCC)50-75u/kgを用い、無効の時は活性  
型のプロトロンビン複合体製剤(APCC)を50-100u/kg用いる。2) 重篤な出血症状の場合、i)イ  
ンヒビター力価5Bethesda u/ml以下では第Ⅷ因子濃縮剤又はAPCC、ii)5Bethesda u/ml以上では

APCC (50-100u/kg) を6-8時間毎または血漿交換を行いつつ第Ⅷ因子濃縮剤を投与するなどの案を提唱した。

吉岡は先天性第Ⅷ因子欠乏症に対し、最近開発された第Ⅷ因子濃縮剤を輸注し、30分後期待値まで上昇し、半減期は4時間であるが臨床的に有用であると述べた。

軽症血友病Aおよび von Willebrand 病の止血管理に第Ⅷ因子剤の補充療法以外に、尿崩症治療薬の1-deamino-8-D-arginine-vasopressin (DDAVP) が有用であることが知られるようになったが、福井は von Willebrand 病 type I の大腿部慢性囊腫様血腫の摘出術を本剤のみで行った症例を報告した。

#### 4. 血友病包括医療

血友病の止血管理にあたり、家庭内輸注あるいは予防的輸注の必要性が強調され、実施の段階に入った。濃縮剤の使用量の増加が予想されるが、基礎的資料として、安部は過去4年間の外来、入院血友病患者の濃縮剤使用状況を調査した(表4)。さらに家庭内輸注を行うにあたっての基本的かつ必要事項および問題点をまとめた。山田は過去8年間の家庭内輸注の経験をもとに、心理学、整形外科、リハビリテーション、歯科、血液科、凝固検査などからなる包括医療チームの運営の必要性とその実際について報告した。

#### 5. 血小板粘着能の検討

止血は障害血管壁への血小板の粘着、次いで凝集で始まる。血小板粘着能の検索は従来、Salzman法によるガラスビーズへの血小板停滞率で測定されていたが、測定値にはばらつきがあった。神谷は、Salzman法を改良したBowie法は正常値の範囲が狭く、再現性も良好で、且つ von Willebrand 病の診断に有用であることを報告した。安永は、血小板のコラゲンへの粘着の測定にコラゲンセファローズを用いる方法を開発し、先天性血小板機能異常症の診断の一助として有用であることを述べた。

### 考 察

本研究課題のもとに、第1年度、アンケート方式により先天性凝固障害症および先天性血小板機能異常症の全国実態調査を実施し、第2年度にその集計成績を報告した。過去25年間に観察した先天性凝固障害症症例は、血友病A 2,310(死亡122)例、血友病B 445(26)例、von Willebrand病 445(4)例、その他164例計3,364(150)例であった。又、血小板機能異常症は218例(死亡13例)が把握された。

第3年度は血友病患者出血時および手術時の補充療法基準を設定し、凝固因子補充療法の障害とその対策について検討した。

第Ⅷ因子、第Ⅸ因子剤の補充療法は現在のところ最も合理的かつ確実な止血法であるが、反面、肝機能障害、インヒビターの発生、溶血などの障害にも十分留意しなければならない。今回の研究協力者の各施設で観察中の患者で1年間に補充療法をうけた血友病A 301例(57年の新症例8例)、血友病B 55例(新症例1例)、von Willebrand病12例(新症例1例)の肝障害、インヒビター発生の調査では、A型肝炎の発生は極めて少なかったが、B型肝炎および非A・非B肝炎の既往はそれぞれ

1/6の症例にみられた。HB<sub>s</sub>抗原陽性者は2%、e抗原陽性は1.1%にすぎなかったが、HB<sub>s</sub>抗体陽性率77%、HB<sub>c</sub>抗体陽性22%、e抗体陽性0.9%であった。HA抗体の陽性者は9.5%であった。57年度にはじめて補充療法を受けた10症例では肝炎の発生はなかったがHB<sub>s</sub>抗体陽性は8例、HB<sub>c</sub>抗体陽性は3例であった。従って、B型肝炎ウイルスの感染率は依然として高く、因子製剤製造過程中的より厳重なチェック体制がのぞまれる。インヒビターの発生していた例は血友病A 3.4%、血友病B 3.7%で、この数値は昨年度の全国調査の値とほぼ一致していた。

凝固因子製剤の大量輸注により溶血性貧血の発現することも副作用の一つとして注目されている。現在、市販の第Ⅷ因子濃縮製剤は多数の供血者よりプールされた血漿より作成されている。製剤中には抗A、抗B凝集系のみならずIgG分画に属する不完全不規則抗体が含有されていることが確かめられたが、大量輸注による溶血性貧血の発現に関与するものと思われ、抗A、抗B凝集素価をロットごとに表示することと、それぞれの血液型の血漿より濃縮剤を作成し、供給することがのぞまれる。

インヒビター発症例の止血管理は大量の第Ⅷ因子製剤の輸注、血漿交換、プロトロンビン複合体製剤によるバイパス療法などが行われるが、適応はインヒビター力価とその反応性、出血症状の程度によりcase毎に一定しない。長尾によりhigh responder症例に対する治療指針が提案されたが、各協力者により更に症例を重ねて検討されるべきと思われる。

血友病の家庭内輸注、予防的輸注については本研究班でも課題の一つにとりあげてきたが、最近、厚生省より実施が認められた。安易な適用は混乱を招くのみであるので、医師、患者の信頼関係、医療側の教育、患者教育、薬剤供給側、行政側と医療機関、専門医療機関との密接な連係のもとの実施がのぞまれる。

先天性血小板機能異常症については全国実態、病型、病態像の検討にひきつづいて、本年度は血小板機能検査法の標準化の一端として、粘着能測定法の検討がなされた。出血症状に対する治療指針の標準化についてはひきつづき検討課題としてのこされた。

表1 血友病患者出血時の補充療法基準

出血部位および重症度	初回投与より止血まで			止血後の維持				
	血中因子濃度目標レベル(%)	1回投与量(U/kg)	1日投与回数(回/日)	血中因子濃度目標レベル(%)	1回投与量(U/kg)	1日投与回数(回/日)	投与期間(日)	
頭蓋内出血	80以上	40以上	2	40	20	1	7	
筋肉内出血 吐血・下血 咯血	重症	40	2	40	20	1	4	
	軽症	40	20	1~2	20	1	2	
尿管 挫創・挫傷 穿刺	重症	40	20	1~2				
	軽症	20	10	1~2				
関節内出血 歯肉出血 口腔内咬傷 鼻出血 表在性創傷 打撲 運動療法	重症	40	20	1~2				
軽症	20	10	1~2					
頭蓋内出血	60以上	60以上	2	30	30	1	7	
筋肉内出血 吐血・下血 咯血	重症	60	60	2	30	30	1	4
	軽症	30	30	1	15	15	1	2
尿管 挫創・挫傷 穿刺	重症	30	30	1				
	軽症	15	15	1				
関節内出血 歯肉出血 口腔内咬傷 鼻出血 表在性創傷 打撲 運動療法	重症	30	30	1				
軽症	15	15	1					

- 1 本基準は第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子インヒビター保有患者には適用されない。
- 2 高度の肝障害その他で血栓形成傾向のある患者に大量頻回投与する場合(殊に第Ⅸ因子製剤)、血栓症又はDIC発症について注意深く観察し、必要に応じて減量する。

表2 血友病患者手術時の補充療法基準

			第 1 日		第2~3日	第4~7日	第8~14日
			術 前	術後12時間			
血 友 病	大 手 術	目標レベル (%)	100	100	50~100	50~100	50
		投与量 (u/kg)	50	50	40	40	25
		回 数 (回/日)			2~3	1~2	1
友 病	小 手 術	目標レベル (%)	80	50~80	30~50	20~30	
		投与量 (u/kg)	40	30	20	15	
		回 数 (回/日)	1	1	2	1~2	
A	技 術	目標レベル (%)	40		30 *		
		投与量 (u/kg)	20		15 *		
		回 数 (回/日)	1		1 *		
血 友 病	大 手 術	目標レベル (%)	75	75	40~75	40~75	40
		投与量 (u/kg)	75	75	50	50	40
		回 数 (回/日)	1	1	2	1	1
友 病	小 手 術	目標レベル (%)	60	40~60	40~60	20~30	
		投与量 (u/kg)	60	40	40	20	
		回 数 (回/日)	1	1	1~2	1	
B	技 術	目標レベル (%)	30		20 *		
		投与量 (u/kg)	30		20 *		
		回 数 (回/日)	1		1 *		

\* 技術後局所の出血がみられる場合補充療法を行う。

- 1) 手術時に大手術の際は予め試験投与により、血中回収率を測定する。
- 2) 手術における補充療法の目的は術前、術後にかけて十分な血中因子レベルを維持することにある。基準投与量で目標レベルに到達しない場合は、投与量を増す。
- 3) 手術が長時間に及び多量の失血がある場合、必要に応じて手術中又は手術直後に追加投与し、術前の目標レベルに達する様にする。
- 4) 手術侵襲の大小、術創の性状、術後の経過によって投与期間を適宜延長させる。
- 5) 高度肝障害その他で血栓形成傾向のある患者に大量投与する場合に注意を要する。

表3 血友病補充療法による肝障害, イソビピター発生の実態調査(1982年)

機関名	報告症例数	肝炎の既往				総ビ値 >1mg/dl	GOT >50u	GPT >40u	HB						HA Ab +	イソビピター			
		急性	慢性	A型	B型				非A非B	不明	HBsAg +	HBsAb +	HBcAb +	eAg +		eAb +	既往 >10u/ml	⊕ low <10u/ml	昭和57年 測定 >1u/ml
帝京大学 大内科	血友病A	40	14	0	20	3	0	27	0	0	10/12	3/12	0	0	0	0	2	0	0
	血友病B vWD	7 0	0 0	0	5 0	1 0	0	5 0	0	0	2/3	1/3	0	0	0	0	0	0	0
聖マリアンナ 小児大科	血友病A	24		0	0	1	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	1	0	2
	血友病B vWD	×4 4 ×1 0		0	0	0	0	0	0	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	血友病A vWD	×4 4 ×1 0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神奈川こども 医療センター	血友病A	28		0	1	3	1	14	0	28	26	0	0	0	3	3	0	0	4
	血友病B vWD	3 0		0	0	1 0	0	2 0	0	1 0	2 0	0	0	0	0	0	0	0	0
静岡こども 病院	血友病A	42	1	7	4	2	10	19	26	0	33	3	1	0	0	1	1	0	0
	血友病B vWD	4 1	1 1	0 0	1 1	0 0	0	2 0	3 0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
名大 第一内科	血友病A	81		0	3	21	12	31	57	3	69	0	0	0	2	0	1	3	4
	血友病B vWD	19 2		0	0	6 2	1 0	6 1	11 1	12 1	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0	0	0	0
奈良医大 小児大科	血友病A	44		1	3	3	8	18	27	1	40	25	1	1	14	6	0	3	9
	血友病B vWD	×2 9 ×8 1		0	0	0	0	1 4 4 0	1 4 5 0	0	2 2 4 1	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	0	1	1	0
	血友病A vWD	26		0	10	0	3	14	18	1	25	0	0	0	1	1	0	0	1
国立大 小児大科	血友病A	26		0	4	0	3	5	6	0	6	0	0	0	0	1	1	0	1
	血友病B vWD	7 0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
九州大 小児大科	血友病A	8		0	0	2	1	4	4	0	8	0	0	0	8	0	0	0	0
	血友病B vWD	×2 1 0		0	0	1	0	1 1 0	1 1 0	0	1 1 0	0	0	0	1	0	0	0	0
計	血友病A	293	2	21	1	41	42	118	180	5	233	65	2	8	29	15	9	21	
	×8																		
	血友病B	54	1		0	11	5	27	36	3	36	12	2	3	6	2	0	2	
	×1 vWD	1 11 1			0	0	2	0	0	0	7 7 1	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0	0	0	0	

〔表〕 帝京大学病院における血友病自己注射療法の実施案

目標：血友病患者治療の原則はその出血を抑え、また出血が軽度にすむ様に日常生活の態様の指導、出血の早期認知、早急な補充療法（できればある程度の出血予防的補給を含む）を実施することである。

実施：本対策を実施する上での主眼点として、次の事項をあげる。

1) 医師と患者の密接な接触（関与）

日記の記入と提出  
電話連絡路の確立  
医師・看護婦（保健婦、ソーシャル・ワーカー）側における個人的分担の決定  
患者側の連絡者指定と責任所在の明確化  
医師、患者側の会合（生活様式や治療効果の評価）  
医師および患者の選択

2) 医師に対する教育

関心をもつ医師の数の増加  
医師に対する教育  
患者との接触、遺伝の指導  
注射開始時期決定の条件  
注射法と用意（単位数、投与方法、投与期間）の決定  
治療効果の判定  
副作用に対する対策  
保険  
家族との態様  
学校当局との交渉、適職選択の相談  
就職の斡旋  
血液凝固学的測定法の完備と教育

3) 看護婦（保健婦、ソーシャルワーカー）に対する教育

医師との協力、医師の活動の補足

医師間の連絡

患者と医師の関係保持  
看護婦の患者訪問、患者召喚  
患者に対する治療法の実地指導  
遺伝関係の他家家庭生活に対する教育  
社会保障その他の経済的社会的援助  
助言、協力  
家庭内における教育（知的、情動的、実務、職業的）  
学校当局との交渉（入学や体育軽減など）  
適職相談、就職斡旋  
nurse coordinator  
nurse clinician  
clinical nurse director  
nurse practitioner etc.

4) 患者に対する教育

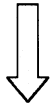
医師、看護婦との相互理解  
日常生活（ことに運動負荷、食事、通学、通勤、気象）に対する関心  
日記、報告などの記入、自己評価（症状や効果判定を含めて）  
注射の実訓（実施訓練、映画）  
副作用時の対策  
通学、通勤（職業教育を含めて）  
結婚、分娩  
補助器具の使用  
保険の取扱い

5) 行政側への了解運動：厚生省、医師会（中央、地方）

6) 薬剤供給側（製造者、販売者）との連絡

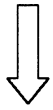
7) 一般に対する啓蒙





## 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



### 研究目的

わが国における血友病および類縁疾患の最近の実態は本研究班で調査され、1981 年末で、血友病 A2, 188 例, 血友病 B419 例, von Willebrand 病 441 例, その他 156 例, 計 3,204 例の生存患者が把握された。また, 先天性血小板機能異常症は血小板無力症 160 例, Bernard-Soulier 症候群 28 例, 血小板放出異常症 19 例, 病型不明 11 例の計 218 例が把握された。

血友病をはじめとする先天性凝固障害症の出血に対する治療は欠乏する凝固因子を補充して止血をはかる方法が最も確実である。補充因子製剤の開発とその使用の普及につれ, 止血管理は比較的容易となったが, 反面, 副作用も増加しつつあり, その対策の樹立がのぞまれる。

本年度は血友病患者出血時および手術時の補充療法基準の設定, 凝固因子補充療法の障害とその対策を中心に検討する。