

Review Article – Full Translation

イタリアにおける血友病および遺伝性凝固障害症に対する 補充療法のガイドライン

Guidelines on replacement therapy for haemophilia and inherited coagulation disorders in Italy

E. Santagostino, P. M. Mannucci (for the Italian Association of Haemophilia Centres [AICE]) and
A. Bianchi Bonomi

Haemophilia and Thrombosis Centre and Department of Internal Medicine, IRCCS Maggiore Hospital and University of Milan, Italy

要約:近年、イタリアでは技術的に進歩した補充療法用血液製剤が利用できるようになり、血友病および一般的遺伝性凝固障害症の管理方法が著しく変化している。このような状況の中、Italian Association of Haemophilia Centres は標準的治療方法を確立するためにこのガイドラインを作成し、遺伝性凝固障害症治療における高い安全性と有効性を達成するための治療戦略について統一見解を示している。

このガイドラインには、最新の科学的根拠に基づいた製剤選択のための具体的な推奨事項や、希少止血障害の治療における至適用量に関する助言等も含まれている。ガイドラインに加え、イタリアの血友病医療体制およびその財源について簡潔に解説する。

Key words: ガイドライン, 血友病, 遺伝性凝固障害症, 治療用製剤, 治療

はじめに

National Registry of Congenital Coagulopathies⁽¹⁾のデータによると、イタリアでは7,514例の患者が遺伝性凝固障害症と診断されており（血友病A 3,428例, 血友病B 626例, von Willebrand病 1,946例）、42施設の血友病センターがこれらの患者を定期的に経過観察している。血友病センターで得られた専門的知見は、Italian Association of Haemophilia Centres (AICE) が整理、蓄積している。AICEは統一された治療方法の確立や共同臨床試験の実施、国内血友病医療体制の整備などの活動を通して、標準

的血友病管理の推進に努めている。

血友病や一般的遺伝性凝固障害症の治療方法は、過去2, 3年間にめざましい進歩を遂げた。これまで広く用いられてきた低・中純度血漿由来濃縮製剤に代わり、今日ではより純度の高い製剤が一般的に用いられるようになった。遺伝子組換え型（以下、組換え型）製剤が臨床に導入されたことに加え、次世代型製剤もすでに開発されており、うちいくつかはすでに認可されている。このような製剤の進歩は、その時々治療方法に大きな変化をもたらしてきた。AICEを構成しているイタリア血友病センターの幹部らはこれらの変化について議論し、そこでまとめられた統一見解が本ガイドライン中に示されている。また、過去2, 3年の間に、米国血友病財団（National Hemophilia Foundation）⁽²⁾ および該当する欧州の消費者・生産者団体^(3, 4)も類似したガイドラインを作成している。

Correspondence: Professor P. M. Mannucci, Via Pace 9, 20122 Milano, Italy. Tel.: + 39 02 55035421, Fax: + 39 02 5516093, E-mail: piermannuccio.mannucci@unimi.it

Accepted 30 July 1999

方 法

イタリアにおける濃縮製剤の流通システムおよびAICEについて簡潔に解説する。本ガイドラインは、作成に関与したAICEメンバー全員により検討、推敲されたものである。ガイドラインで触れられている問題点に係る学術論文は、Medlineから検索し、科学的根拠の質の高さに基づいて推奨度を決定した⁽⁵⁾ (Appendix 1)。

イタリアにおける血友病治療

血友病センター

血友病センター42施設の所在分布は、遺伝性凝固障害をもつ患者の分布とほぼ一致している。すなわち、患者数4,494人のイタリア北部に23施設、1,220人の中部に7施設、1,800人の南部では12施設である⁽¹⁾。42施設のうち11施設は、各々100例以上の血友病患者を経過観察しており、包括的な治療を提供している。他の31施設は、前述の11施設より少ない患者を対象に、緊急治療や基礎的ケアを提供している。また、これらの31施設はそれぞれの地域にあるより大規模な血友病施設の監督下におかれている。現時点では、血友病センターはイタリア厚生省 (Ministry of Health) の承認を受けていないが、いくつかの施設は地域の公的機関から承認を受けている。イタリア厚生省が昨年提出した希少疾患に関する法案には、すべての遺伝性凝固障害症が列記さ

れたことに加え、National and Regional Reference Centres としていくつかの施設を承認することが盛り込まれた。

濃縮製剤の流通

イタリアでは、凝固因子濃縮製剤は高額薬剤の処方および流通に関する現行法に従って、医療機関および家庭で使用されている。認可された血漿由来濃縮製剤や組換え型製剤は、National Health Serviceが供給し、政府医療機関、他の公共医療サービス機関および薬局を通じて一般に提供されており、患者が費用を負担することはない。血漿由来濃縮製剤は、原則的にすべての家庭医が処方できることになっているが、家庭医は通常この分野を専門とする血友病センターの推奨事項に厳密に従っている。組換え型製剤については、血友病センターのみが処方を認められており、同センターが製剤の種類、投与方法、治療期間を設定している。濃縮製剤の処方・流通に関するこれらの制度は、家庭療法で用いられる濃縮製剤の安定供給を目的としているが、製剤が高価であることや血友病管理の複雑さへの対応も考慮されている。

凝固因子濃縮製剤

第 VIII 因子濃縮製剤

イタリアで現在入手可能な第VIII因子 (FVIII) 製剤の主な特徴をTable 1にまとめた。製造工程には、従

Appendix 1. Levels of evidence and grading of recommendations according with the criteria of the Agency for Health Care Policy and Research of the US Department of Health and Human Services [5].

Level of evidence	Type of evidence	Grading of recommendation	Recommendation
Ia	Obtained from meta-analysis of randomized controlled trials	A	Based on strong scientific data obtained from randomized controlled studies
Ib	Obtained from at least one randomised controlled trial	B	Based on scientific data obtained from well-designed studies without randomization
IIa	Obtained from at least one controlled study without randomization		
IIb	Obtained from at least one quasi-experimental study of other type		
III	Obtained from descriptive studies (comparative, correlation and case-control studies)		
IV	Obtained from expert committee reports or expert opinions	C	Consensus-based or opinion-based recommendation, in absence of specific studies

Table 1. FVIII concentrates currently licensed in Italy.

Product (manufacturer)	Availability	Purification	Viral inactivation	Specific activity* (U mg ⁻¹ prot.)	Notes
Plasma-derived					
Haemate P (Centeon)	Licensed	Multiple precipitation	Pasteurization 10 h at 60 °C	40	albumin +
Emoclot D.I. (ISI)	Licensed	Ion-exchange chromatography	Solv./Det. + 30 min at 100 °C	80	albumin -
Fanhdi (Grifols)	Licensed	Heparin affinity chromatography	Solv./Det. + 72 h at 80 °C	125-175	albumin +
Alphanate (Alpha)	Licensed	Heparin affinity chromatography	Solv./Det. + 72 h at 80 °C	125-175	albumin +
Immunate (Baxter)	Licensed	Ion-exchange chromatography	Det. + Vapour 10 h 60 °C, 1 h 80 °C	50-150	albumin +
Beriate P (Centeon)	Licensed	Ion-exchange chromatography	Pasteurization 10 h at 60 °C	165	albumin -
Hemofil M (Baxter)	Licensed	Immunoaffinity chromatography	Solv./Det.	> 2000	albumin + vWF -
Recombinant					
Kogenate (Bayer)	Licensed	Immunoaffinity chromatography	-	> 3500	albumin + vWF -
Helixate (Centeon)	Licensed	Immunoaffinity chromatography	-	> 3500	albumin + vWF -
Recombinate (Baxter)	Licensed	Immunoaffinity chromatography	-	> 3500	albumin + vWF -
Refacto (Genetics Institute)	Licensed	Immunoaffinity chromatography	Solv./Det.	15 000	†albumin - vWF -

*Specific activity prior to adding albumin as stabilizer.

†Human albumin is not added as a stabilizer but it is contained in the cell culture medium.

来の沈降・吸着法に加え、イオン交換クロマトグラフィー、ヘパリン親和性クロマトグラフィー、免疫吸着クロマトグラフィーといった様々な精製技術が用いられている。組換え型 FVIII (rFVIII) 製剤は細胞培養により製造され、免疫吸着クロマトグラフィーを用いて精製される。2 種類の血漿由来 FVIII 濃縮製剤 [Emoclot D.I., ISI 社 (Castelvecchio Pascoli, Lucca, Italy) ; Beriate P, Centeon 社 (Philadelphia, PA, USA)] および組換え型 B ドメイン除去 FVIII 製剤 [Refacto, Genetics Institute 社 (Cambridge, MA, USA)] を除くほとんどの製剤には、安定剤として低温殺菌したヒト血清アルブミンが添加されている。rFVIII 製剤およびモノクローナル抗体で精製された FVIII 濃縮製剤 [Hemofil M, Baxter 社 (Glendale, CA, USA)] は、von Willebrand 因子 (vWF) を含有しているが、その量は極めて少なく無視し得る程度で

ある。一方で、他の血漿由来濃縮製剤には vWF が多量に含まれている。なかには、vWF を著しく多量に含んでいる製剤もある (Haemate P, Centeon 社 ; Fanhdi, Grifols 社 ; Alphanate, Alpha 社 ; Immunate, Baxter 社)。すべての血漿由来 FVIII 濃縮製剤は、少なくとも 1 回の抗ウイルス処理が施されているが、複数の処理方法 (加熱および有機溶媒 / 界面活性剤処理) を組み合わせた不活化処理を施した製剤もある (Emoclot D.I., ISI 社 ; Fanhdi, Grifols 社 ; Alphanate, Alpha 社 ; Immunate, Baxter 社)。組換え型製剤では、B ドメイン除去 rFVIII 製剤のみが抗ウイルス処理 (有機溶媒 / 界面活性剤処理) されている。

第 IX 因子濃縮製剤

第 IX 因子 (FIX) 製剤の主な特徴を Table 2 に示す。免疫吸着クロマトグラフィーで精製される 1 種類の

Table 2. FIX concentrates currently licensed in Italy.

Product (manufacturer)	Availability	Purification	Viral inactivation	Specific activity (U mg ⁻¹ prot.)	Notes
Plasma-derived					
Aimafix D.I. (ISI)	Licensed	Ion-exchange chromatography	Solv./Det. + 30 min at 100 °C	40	albumin -
Immunine (Baxter)	Licensed	Ion-exchange chromatography	Det. + vapour 10 h 60 °C, 1 h 80 °C	50-150	albumin -
Alphanine (Grifols)	Licensed	Ion-exchange chromatography	Solv./Det. + nanofiltration	210-240	albumin -
Mononine (Centeon)	Licensed	Immunoaffinity chromatography	Sodium thiocyanate ultrafiltration	150-250	albumin -
Recombinant					
Benefix (Genetics Institute)	Licensed	Ion-exchange chromatography	Ultrafiltration Nanofiltration	250-270	albumin -

製剤 (Mononine, Centeon 社) を除き、すべての血漿由来濃縮製剤はイオン交換クロマトグラフィーで精製される。また、すべての血漿由来濃縮製剤に対して二重のウイルス不活化処理が施されている。rFIX 製剤 (Benefix, Baxter 社) はモノクローナル抗体を使用せずに精製され、限外濾過およびナノ濾過によりウイルス不活化処理されている。細胞培養培地添加物あるいは安定剤としてのヒト血清アルブミンは使用されていない。

プロトロンビン複合体濃縮製剤 [prothrombin complex concentrates (PCC)]

現在、2製剤が入手可能であり (Prothromplex Tim 3, Baxter 社; Uman complex D.I., ISI 社) (Table 3), どちらもほとんど、あるいは全く FVII を含有していない。

インヒビターを有する患者治療用製剤 (Table 3)

FEIBA (Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity) Tim 3 (Baxter 社) がイタリアで唯一認可されている活性型プロトロンビン複合体濃縮製剤 (aPCC) である。ブタ FVIII 製剤 [Hyate C, Ipsen 社 (Maidenhead, Berkshire, UK)] はイタリアでは認可されていないが、医師は自己責任の上で“認められた患者にのみ”本製剤を処方できる。本製剤は抗ウイルス処理が施されていないが、近い将来、ウイルス不活化工程が追加されるであろう。イタリアでは、活性型 rFVII

(rFVIIa) 製剤 [NovoSeven, NovoNordisk 社 (Novo Alle, Bagsvaerd, Denmark)] が認可されており、家庭療法でも使用可能である。rFVIIa 製剤はモノクローナル抗体を用いて精製され、有機溶媒/界面活性剤処理されている。

他の希少遺伝性凝固障害症の治療用凝固因子濃縮製剤 (Table 3)

フィブリノゲン製剤および蒸気処理FVII濃縮製剤 (Fibrinogeno Um. Tim 3 および Provertin-Um. Tim 3, Baxter-Immuno 社) は認可されており、熱処理されたFXI製剤およびFXIII濃縮製剤 [factor XI, BPL 社 (Elstree, Hertfordshire, UK); Fibrogammin P, Centeon 社] は、医師の自己責任のもとで“認められた患者にのみ”処方され得る。現在、2種類の製剤が審査されており、うち1つは有機溶媒/界面活性剤処理でウイルス不活化した新鮮凍結血漿型製剤 (TNBP/Triton X-100, Octaplas, ISI 社) で、他はメチレンブルー光不活化処理を用いた新鮮凍結血漿型製剤 [Plasma MB-VI, Grifols 社 (Torre Mapfre, Barcelona, Spain)] である。

ウイルス感染に対する安全性

以前イタリアにおいて、血漿プールより生産され、ウイルス不活化処理されていない濃縮製剤が治療に用いられた結果、多数の血友病患者が肝炎ウイルス

Table 3. Other concentrates currently licensed or licensed in the near future in Italy.

Product (manufacturer)	Availability	Purification	Viral inactivation	Notes
Plasma-derived				
Octaplas (ISI)	Licence ongoing	–	Solv./Det.	Pooled plasma
Plasma MB-VI (Grifols)	Licence ongoing	–	Methylene blue photoinactivation	Single donor plasma
Fibrinogeno Um Tim3 (Baxter)	Licensed	DEAE sephadex adsorption	Vapour 10 h 60 °C, 1 h 80 °C	Fibrinogen
Provertin Um Tim 3 (Baxter)	Licensed	Ion-exchange chromatography	Vapour 10 h 60 °C, 1 h 80 °C	FVII
Factor XI (BPL)	Named patient basis	Heparin-sepharose adsorption	Dry heating 72 h at 80 °C	FXI
Fibrogammin P (Centeon)	Named patient basis	Ion-exchange chromatography	Pasteurization 10 h at 60 °C	FXIII
Prothromplex Tim 3 (Baxter)	Licensed	Ion-exchange chromatography	Vapour 10 h 60 °C, 1 h 80 °C	FIX, FII, FX
Uman complex D.I. (ISI)	Licensed	Ion-exchange chromatography	Solv./Det. + 30 min at 100 °C	FIX, FII, FX
FEIBA Tim 3 (Baxter)	Licensed	Adsorption filtration	Vapour 10 h 60 °C, 1 h 80 °C	Activated PCC
Hyate:C (Ipsen)	Named patient basis	Polyelectrolyte chromatography	–	Porcine FVIII
Recombinant				
Novoseven (NovoNordisk)	Licensed	Immunoaffinity chromatography	Solv./Det.	Activated FVII

に感染した^(6~8)。National Registry of Congenital Coagulopathies は、遺伝性凝固障害をもつ患者の17%が HIV に感染しているとしている⁽¹⁾。重症血友病 A および重症血友病 B 患者群における HIV 感染率はそれぞれ 30%, 50% である⁽¹⁾。ウイルス不活化処理の導入は、製剤の安全性向上のために非常に大きな役割を果たした。80°C で 72 時間乾燥加熱処理、60°C で 10 時間低温殺菌処理、蒸気加熱処理、あるいは有機溶媒/界面活性剤処理などのウイルス不活化処理が施された濃縮製剤の使用後に HIV 感染が生じたという例は、イタリアにおいても、また他の国々においてもこれまでのところ報告されていない。したがって、現在採用されている処理方法は、血友病患者での HIV 感染予防に非常に有効であるといえる^(9~14)。また、これらの抗ウイルス処理法の導入により、1987 年以来、B 型および C 型肝炎に感染する危険性も激減した^(9~13)。しかしながら、低温

殺菌処理された濃縮製剤の使用後に B 型または C 型肝炎に感染した例が 2, 3 報告されている^(15~19)。非脂質エンベロップをもつ A 型肝炎ウイルスは、有機溶媒/界面活性剤処理に耐性があり、これが原因で 1990 年代初頭に A 型肝炎に罹患した血友病患者が激増した^(20, 21)。高度に耐熱性で、非脂質エンベロップをもつヒトパルボウイルス B 19 に対しては、今日のいかなるウイルス不活化処理法も有効ではなさそうである^(22, 23)。

ここ 2, 3 年、ウイルス感染、特にエンベロップをもたないウイルスに対する安全性を更に高めるために、複数の不活化処理を組み合わせた処理法が採用されてきた。また、現在入手可能な数種の FIX 濃縮製剤の製造工程にも限外濾過およびナノ濾過技術が導入されている。今日でも、哺乳類細胞培養やマウス由来モノクローナル抗体、あるいは他の動物蛋白を利用して製造された製剤は理論的にはあるが、

外部由来の病原体に汚染されている可能性がある。しかしながら、今までのところ、この仮説を裏づける証拠は得られていない。血友病とクロイツフェルト-ヤコブ病 (CJD) あるいはその新規変種 (nvCJD) との関連は認められていないが、CJD あるいは nvCJD を引き起こす媒介物が血液成分や血液由来製剤を通して感染する可能性について、現在慎重に検討が進められている。

インヒビターの発生

National Registry of Congenital Coagulopathies によると、イタリアにおける血友病 A 患者の FVIII インヒビター保有率は 14% で、重症例では 19%、中等症例では 7%、軽症例では 3% がインヒビターを有している⁽¹⁾。また、血友病 B 患者での FIX インヒビター保有率は 4% と報告されている。血友病治療を受けたことのない患者群 (PUPs: previously untreated patients) を対象とした前向き研究によりインヒビター発生率のデータが得られ、血友病患者におけるインヒビター発生の危険性がより明らかになった。rFVIII 製剤を投与した PUP 群でのインヒビター発生率は 25 ~ 28% で^(24, 25)、中純度 FVIII 濃縮製剤を投与した場合でもほぼ同等の発生率が報告されている^(26, 27)。したがって、PUP 群および過去に血漿由来型製剤の投与を受けたことのある患者の治療に rFVIII 製剤を用いると、インヒビター発生リスクが増大するという説にはほとんど根拠がないといえる。一方、ある血漿由来製剤から別の血漿由来製剤に切り替えると、インヒビター抗体の生成が促進されることが示されている^(28~30)。故に、以前使用していた濃縮製剤を他の製剤に切り替える場合や、新規の製剤を導入する際は、注意深い観察が必要である。

治療ガイドライン

一般的推奨事項

肝炎ワクチン接種: 血液製剤を必要とし、抗体をもっていない患者には、全例に B 型および A 型肝炎ウイルスに対する組換え型ワクチンを皮下投与すべ

きである^(31, 32)。イタリアでは、1991 年からすべての新生児に対し生後 1 年以内に B 型肝炎ワクチンを接種することが法律で定められている。血友病患者については、必要に応じて追加免疫できるよう定期的に抗 B 型肝炎ウイルス抗体 (HBs 抗体) 力価を検査することが推奨されている。また、B 型肝炎ウイルス表面抗原 (HBsAg) を有する患者の家族で抗体をもっていない者や、血液製剤を用いた家庭療法に携わる看護者に対しても B 型肝炎ワクチン接種が実施されている。現在、A 型肝炎ワクチン接種はイタリアでは認可されており、1994 年以降、抗体をもっていないすべての血友病患者に対してワクチン接種が推奨されている。

凝固因子濃縮製剤: イタリアの法律では、医師は代替療法に使用する製剤の種類について患者に説明し、文書による同意を得て (インフォームド・コンセント)、その文書を患者のファイルに保管することが義務づけられている。凝固因子濃縮製剤はウイルス不活化処理が施されており、新鮮凍結血漿やクリオプレシピテートに比べ感染リスクが低いいため、遺伝性凝固障害をもつ患者に対する最も良い治療薬である⁽³³⁾ (レベル III の根拠に基づく B グレードの推奨事項)。重大な理由がある場合を除き、頻繁に製剤を変更することは避けるべきである⁽²⁸⁾ (レベル Ib の根拠に基づく A グレードの推奨事項)。

HIV 感染している血友病患者については、抗レトロウイルス療法に最近導入されたプロテアーゼ阻害薬を加えた治療法が HIV 感染症の進展抑制にかなりの効果を示している。この治療法は、血中 HIV ウイルス量を検出不可能なレベルまで低下させ、CD4 細胞数を増加させることにより、AIDS への進展を遅延させる^(34, 35)。したがって、現在強力な抗レトロウイルス薬併用療法 (HAART) を用いている HIV 感染血友病患者において、より純度の高い製剤を使用することで得られる CD4 リンパ球維持効果はわずかであり^(36, 37)、重要ではない。また、今日イタリアで入手できる血友病治療用の濃縮製剤はすべて高純度製剤である。

プロトロンビン複合体濃縮製剤 (PCC および aPCC) を用いた治療は血栓を引き起こす恐れがあるため⁽³⁸⁾、手術、長期間の臥床、重症肝疾患および

心疾患といった血栓の危険因子を有する患者に本剤を使用するとき（特に、高用量を頻回に使用するとき）は注意を要する。

デスマプレシン (DDAVP : desamino-8-D-arginine vasopressin) : デスマプレシン (DDAVP) は、ウイルス感染リスクがなく安価であるため、本剤で治療効果がみられる軽・中等症血友病A患者および軽症 von Willebrand病患者の治療における第一選択製剤となっている⁽³⁹⁾（レベル IIa の根拠に基づく B グレードの推奨事項）。現在イタリアで入手可能な2種類の DDAVP 製剤 [Minirin, Ferring 社 (Malmö, Sweden); Emosint, Sclavo社 (Castelvecchio Pascoli, Lucca, Italy)] は、生理食塩水で希釈し、0.3 µg/kg を 20～30 分間かけて注入する静注薬として認可されている。Emosint については同用量での皮下投与も認められている⁽⁴⁰⁾。反復投与を伴う長期治療（手術など）にこれらの製剤を用いる際は、投与経路にかかわらず、投与開始 1 時間後に必ず血漿中 FVIII/v WF を測定し、有効性を確認するべきである。DDAVP は水分貯留、低ナトリウム血症および痙攣を誘発する可能性がある。妊婦や2歳未満の乳幼児、高齢患者へ本剤を投与する際は注意を要する。

トラネキサム酸 : 抗線溶療法 (antifibrinolytic treatment) は特に粘膜性出血に対し有効であり、歯科手術中・術後の出血予防・治療のために広く用いられている。トラネキサム酸によって形成された血塊が尿路を塞ぎ、痙攣の原因となる恐れがあるため、血尿患者に対する投与は避けるべきである。トラネキサム酸は、DDAVP や rFVIIa 製剤との併用において有効であるが、PCC あるいは aPCC との併用は、血栓性合併症を誘発する恐れがあるため、避けるべきである（レベル IV の根拠に基づく C グレードの推奨事項）。推奨される用量は、静注の場合は 10 mg/kg × 3/day、経口投与の場合は 25 mg/kg × 3/day である⁽⁴¹⁾（レベル IIa の根拠に基づく B グレードの推奨事項）。また、この薬剤は口腔内手術を行う血友病患者の口腔内洗浄剤として有効であり、1 g を抜歯直後から 6 時間ごとに 5 日間局所的に使用すると効果が高い⁽⁴²⁾。

フィブリン接着剤 : フィブリン接着剤（局所用剤）

は、凝固障害をもつ患者に手術を行う際の局所用止血薬として有効である⁽⁴³⁾（レベル III の根拠に基づく B グレードの推奨事項）。イタリアで認可されている製剤 (Tissucol, Baxter 社) には、ヒト・フィブリノゲン、トロネピン、フィブロンectin、FXIII、プラスミノゲン、ウシ・アプロチニンが含まれている。これらの成分は、蒸気ウイルス不活化処理が施されている。

製剤の選択

血友病 A : rFVIII 製剤は技術的に最も優れた製剤であるが、高価である上、イタリアのすべての血友病 A 患者に十分供給できる量は確保できていない。血漿由来濃縮製剤の効果は組換え型製剤と同等であることに加え、ウイルス感染に対する安全性も非常に高いレベルに達し、今日でも継続的に改良されていることから、血漿由来濃縮製剤による治療が不適當であると考えるのは誤りである。

現在、rFVIII 製剤は次の優先順位に従って使用されている。

1. PUPs（初めて血友病治療を受ける患者）

PUP 群の治療には rFVIII 製剤を使用するべきである。なぜならば、これまでの知見から、この製剤はウイルス感染を引き起こす危険性が最も低い^(24, 25) からである（レベル IIb の根拠に基づく B グレードの推奨事項）。

2. HCV・HIV 陰性群

一般的に、この患者群はこれまでウイルス不活化製剤のみで治療されてきた。ウイルス感染リスクを最小限に抑えるために、この患者群には rFVIII 製剤を用いるべきである（レベル IIb の根拠に基づく B グレードの推奨事項）。

3. HIV 感染群

これらの患者はすでに免疫能低下状態にあるため、この患者群に rFVIII 製剤を使用する目的は、他のウイルス感染（ヒトパルボウイルス B19 など）を防ぐことにある（レベル IV の根拠に基づく C グレードの推奨事項）。

4. HCV 感染群

これらの患者に血漿由来濃縮製剤の使用を継続する代わりに rFVIII 製剤を使用する目的は、新規

Table 4. On demand treatment of haemophilia A and von Willebrand disease or haemophilia B.

Type of haemorrhage	FVIII dose (U kg ⁻¹)	FIX dose (U kg ⁻¹)
Mild/moderate haemarthroses or haematomas	20–30	20–40
Severe haemarthroses or haematomas	30–50	40–60
External bleeding with anaemia		
Moderate post-traumatic bleeding		
Cranial trauma	50–100	50–100
CNS bleeding		
Surgery prophylaxis*		

*FVIII or FIX administration by repeated boluses or continuous infusion should be tailored to maintain plasma levels above 40–50% for 7–15 days after surgery.

ウイルス感染の防止である（レベル IV の根拠に基づく C グレードの推奨事項）。

治療方法の選択

イタリアで最も一般的に用いられている治療方法は、出血症状の種類や程度に応じて必要量の製剤を投与する on-demand treatment である (Table 4)。出血傾向が完全に解消されるまで、12～24 時間ごとに投与を継続する。最近、世界保健機関 (WHO) や世界血友病連合 (World Federation of Hemophilia), および他のいくつかの医療団体は、重症血友病小児に対して生後 1 年目から無期限で一次予防を実施するよう勧告を出した (44)。この勧告は、観察研究 (45) と対照研究 (46) の結果に基づいており、予防的治療が関節障害を防止するための最良の治療戦略であることを示唆している (レベル IIa の根拠に基づく B グレードの推奨事項)。一次予防における投与法は、通常 20～30 U/kg の週 3 回投与であるが、FVIII の血漿濃度を測定し、1% 以上の濃度を維持するよう用量を調整する必要がある。

Appendix 2. FVIII replacement treatment in haemophilia A patients with inhibitor [47].

Initial dose = neutralizing dose + incremental dose

Neutralizing dose = plasma volume × inhibitor titre
 (IU) (mL) (Bethesda or Njemegen U mL⁻¹)
 plasma volume = body weight × average blood volume × (1 - haematocrit)
 average blood volume = 80 mL kg⁻¹

Incremental dose = $\frac{\text{desired plasma FVIII level} \times \text{body weight}}{\text{dose - response relationship}}$

dose response relationship = 1 U kg⁻¹ FVIII give a rise of 1.5–2 U dL⁻¹ in plasma FVIII

Subsequent doses: administered by repeated boluses or continuous infusion and tailored to maintain plasma FVIII at the desired level.

インヒビターを有する血友病 A

インヒビターを有する患者の治療方法は複雑であり、治療方法について完全な検討を行うことは本ガイドラインの領域外である。FVIII 製剤を使用した補充療法が可能であるときは、初回のボラス投与時に、インヒビターを中和するためと、血漿中 FVIII 濃度を必要とされるレベルまで上昇させるために十分な量の FVIII 製剤を含める必要がある (47) (Appendix 2)。必要とされる血漿中 FVIII 濃度を維持するために、4～12 時間ごとにボラス投与を行うか、初回のボラス投与直後から継続的に輸注を行うべきである。

von Willebrand 病

これらの患者の治療には、血漿由来濃縮製剤ではなく DDAVP を使用するべきである。DDAVP が無効または禁忌である場合は、FVIII/vWF 濃縮製剤が選択肢となり得る (48)。モノクローナル抗体で精製された FVIII 濃縮製剤および rFVIII 製剤は vWF を含んでいないため、これらをこの患者群の治療に使用することはできない。FVIII/vWF 濃縮製剤の用量は Table 4 に示すように、出血症状の種類や重症度に応じて決定する。クリオプレシピテートは、通常ウイルス不活化処理が施されていないため、使用するべきではない。FVIII/vWF 濃縮製剤に反応しにくい粘膜性出血の場合は、血小板輸注が代替療法となり得る (49)。

血友病 B

この患者群には、PCC より血栓性合併症や無症候性凝固性亢進を誘発するリスクが低い高純度 FIX 濃縮製剤を用いた補充療法を実施するべきである (50,51) (レベル Ib の根拠に基づく A グレードの推奨事項)。

Table 5. Replacement treatment of rare coagulation disorders according to plasma factor levels required for haemostasis.

Coagulation factor deficiency	Haemostatic concentration in plasma (U dL ⁻¹)	Coagulation factor half-life (hours)	Dose of specific factor concentrate (U kg ⁻¹)	PCC (U kg ⁻¹)	*Plasma dose (mL kg ⁻¹)
Fibrinogen	40–50 mg dL ⁻¹	72	20–30 mg kg ⁻¹	–	15–20
Factor II	20–30	72	–	20–30	15–20
Factor V	10–15	36	–	–	15–20
Factor VII	10–15	4–6	30–40	–	–
Factor X	10–15	40	–	20–30	15–20
Factor XI	20–30	48	30	–	15–20
Factor XIII	5–10	7–10 days	10–20**	–	2–3

*Virus-inactivated plasma should be preferred as soon as licensed.

**Due to the long half-life, prophylaxis (using appropriate dose regimen) represents a feasible and convenient option.

イタリアでは、高純度FIX濃縮製剤はPCCと同価格で入手できる。rFIX製剤を選択する際は、血友病A患者にrFVIII製剤を使用する場合に推奨される優先順位に従うべきである。

必要に応じて、Table 4に示す用量のFIX濃縮製剤を投与し、出血傾向が続くようであれば、それが完全に解消されるまで24時間ごとに繰り返し投与する。一次予防では30～40 U/kgの用量で週2回投与を行うが、FIXの血漿濃度を測定し、1%以上の濃度を維持するよう用量を調整する必要がある。

フィブリノゲン欠乏症 (Table 5)

イタリアではウイルス不活化フィブリノゲン濃縮製剤が認可されており、低・無フィブリノゲン血症治療の選択製剤となっている(レベルIVの根拠に基づくCグレードの推奨事項)。近々、ウイルス不活化血漿が認可されると予想され、それも選択肢の1つとなるであろう。

第II・第X因子欠乏症 (Table 5)

これらの遺伝性障害症に対しては、これといった特定の凝固因子濃縮製剤はない。補充療法にはPCCを使用する(レベルIVの根拠に基づくCグレードの推奨事項)。ウイルス不活化血漿が認可されれば、それも代替療法となるであろう。

第V因子欠乏症 (Table 5)

これらの患者に対しては、これといった特定の凝固因子濃縮製剤はなく、治療の基本は新鮮凍結血漿の連日投与である(レベルIVの根拠に基づくCグ

レードの推奨事項)。将来的に、ウイルス不活化血漿が認可されれば、これが第一選択製剤になるであろう。これは、FVおよびFVIIIの両方が欠乏している患者についても同様である。

第VII因子欠乏症 (Table 5)

これらの患者に対しては、血漿由来ウイルス不活化FVII濃縮製剤が選択製剤となり(レベルIVの根拠に基づくCグレードの推奨事項)、1日最低2回投与する必要がある。FVIIの半減期は短いため、血漿を使用する際に用量が多くなるのは避けられない。

第XI因子欠乏症 (Table 5)

イタリアではウイルス不活化FXI濃縮製剤は認可されていないが、“認められた患者”への投与は可能である。FXI濃縮製剤の使用は明らかに血栓形成リスクを伴い⁽⁵²⁻⁵⁴⁾、血栓症危険因子をもつ患者ではそのリスクは増大する。推奨される最高用量は30 U/kgである⁽⁵³⁾。代替製剤としては新鮮凍結血漿が挙げられるが(レベルIVの根拠に基づくCグレードの推奨事項)、ウイルス不活化血漿が認可されれば、直ちにウイルス不活化血漿へ切り替えるべきである。FXI濃度が10 U/dl未満の患者で、外傷を負ったときや手術後に出血を呈する患者については補充療法が必要と考えられる。FXI濃度が10～70 U/dlの患者では出血リスクを予測するのが困難である。これらの患者にはDDAVPが有効であるが⁽⁵⁵⁾、重症出血歴のある患者に対しては血漿投与を考慮すべきである。出血歴のない患者に対してはトラネキサム酸を用い、最終的にはDDAVPを併用し、これらの代替療法が

成功しなかった場合に限り、血漿を使用するべきである。

第 XIII 因子欠乏症 (Table 5)

イタリアではウイルス不活化 FXIII 濃縮製剤は認可されていないが、“認められた患者”への投与は可能である。代替製剤としては新鮮凍結血漿が挙げられるが(レベル IV の根拠に基づく C グレードの推奨事項)、ウイルス不活化血漿が認可されれば、直ちにウイルス不活化血漿へ切り替えるべきである。

References

- Ghirardini A, Puopolo M, Chiarotti F, Farchi F, Mannucci PM and the Italian Group for Congenital Coagulopathies (GICC) for the Italian Association of the Haemophilia Centres. National Haemophilia Registry, Italian Group for Congenital Coagulopathies (GICC): 1996.
- Medical and Scientific Advisory Committee. Recommendation regarding the use of recombinant factor VIII in the treatment of Haemophilia A. New York: National Hemophilia Foundation, 1996.
- Schramm W. Consensus recommendations for hemophilia treatment in Germany. *Hamostaseologie* 1994; 14: 81–3.
- United Kingdom Haemophilia Centre Directors' Organisation Executive Committee. Guidelines on therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary coagulation disorders. *Haemophilia* 1997; 3: 63–77.
- AHCPR. Acute Pain Management: Operative or Medical Procedures and Trauma. Agency for Health Care Policy and Research Publications, US Department of Health and Human Services, Silver Spring 1992.
- Fletcher ML, Trowell JM, Craske J, Pavier K, Rizza CR. Non-A, non-B hepatitis after transfusion of factor VIII in unfrequently treated patients. *Br Med J* 1982; 287: 1754–7.
- Kernoff PBA, Lee CA, Karayanis P, Thomas HC. High risk of non-A, non-B hepatitis after a first exposure to volunteer or commercial clotting factor concentrates: effects of prophylactic immune serum globulin. *Br J Haematol* 1985; 60: 469–79.
- Rumi MG, Colombo M, Gringeri A, Mannucci PM. High prevalence of antibody to hepatitis C virus in multitransfused hemophiliacs with normal transaminase levels. *Ann Intern Med* 1990; 112: 379–80.
- Study Group of the UK Haemophilia Centre Directors. Effect of dry-heating of coagulation factor concentrate at 80 °C for 72 hours on transmission of non-A non-B hepatitis. *Lancet* 1988; ii: 814–6.
- Schimpf K, Brackmann HH, Kreuz W et al. Absence of anti-human immunodeficiency virus types 1 and 2 seroconversion after the treatment of hemophilia A or von Willebrand's disease with pasteurized factor VIII concentrate. *N Engl J Med* 1989; 321: 1148–52.
- Mannucci PM, Schimpf K, Brettler DB et al. and the International Study Group. Low risk for hepatitis C in hemophiliacs given a high-purity, pasteurized factor VIII concentrate. *Ann Intern Med* 1990; 113: 27–32.
- Horowitz MS, Rooks C, Horowitz B, Hilgartner MW. Virus safety of solvent/detergent-treated antihemophilic factor concentrate. *Lancet* 1988; ii: 186–9.
- Di Paolantonio T, Mariani G, Ghirardini A et al. Low risk of transmission of the human immunodeficiency virus by a solvent-detergent-treated commercial factor VIII concentrate. *J Med Virol* 1992; 36: 71–4.
- Mannucci PM, Schimpf K, Abe T et al. and the International Study Group. Low risk of viral infection after administration of vapour-heated factor VIII concentrate. *Transfusion* 1992; 32: 134–8.
- Brackmann HH, Egli H. Acute hepatitis B infection after treatment with heat-inactivated factor VIII concentrate. *Lancet* 1988; i: 967967.
- Gerritzen A, Scholt B, Kaiser R, Schneeweis KE, Brackmann HH, Oldenburg J. Acute hepatitis C in haemophiliacs due to 'virus-inactivated' clotting factor concentrates. *Thromb Haemost* 1992; 68: 781781.
- Schulman S, Lindgren AC, Petrini P, Allander T. Transmission of hepatitis C with pasteurized factor VIII. *Lancet* 1992; 340: 305–6.
- Sohopnick RI, Lindgren AC, Petrini P, Allander T. Hepatitis C virus transmission by monoclonal-purified viral attenuated factor VIII concentrate. *Lancet* 1995; 346: 645645.
- Jantsch-Plunger V, Beck G, Maurer W. PCR detection of a low viral load in a prothrombin complex concentrate that transmitted hepatitis B virus. *Vox Sang* 1995; 69: 352–4.
- Peerlinck K, Vermeylen J. Acute hepatitis A in patients with haemophilia A. *Lancet* 1993; 341: 179179.
- Mannucci PM, Gdovin S, Gringeri A et al. Transmission of hepatitis A to patients with hemophilia by factor VIII concentrates treated with organic solvent and detergent to inactivate viruses. *Ann Intern Med* 1994; 120: 1–7.
- Azzi A, Ciappi S, Zakvrewska K, Morfini M, Mariani G, Mannucci PM. Human parvovirus B19 infection in hemophiliacs first infused with two high-purity, virally attenuated, factor VIII concentrates. *Am J Hematol* 1992; 39: 228–30.
- Santagostino E, Mannucci PM, Gringeri A, Azzi A, Morfini M. Eliminating parvovirus B19 from blood products. *Lancet* 1994; 343: 798798.
- Lusher JM, Arkin S, Abildgaard CF et al. Recombinant factor VIII for the treatment of previously untreated patients with hemophilia A—safety, efficacy, and development of inhibitors. *N Engl J Med* 1993; 328: 453–9.
- Bray GL, Gomperts ED, Courter S et al. A multicenter study of recombinant factor VIII (recombinate): safety, efficacy, and inhibitor risk in previously untreated patients with hemophilia A. *Blood* 1994; 83: 2428–35.
- Addiego JE Jr, Gomperts E, Liu SL et al. Treatment of hemophilia A with a highly purified factor VIII concentrate prepared by anti-FVIII immunoaffinity chromatography. *Thromb Haemost* 1992; 67: 19–27.
- Ehrenforth S, Kreuz W, Scharrer I et al. Incidence of

- development of factor VIII and factor IX inhibitors in haemophiliacs. *Lancet* 1992; 339: 594–8.
- 28 Peerlinck K, Arnout J, Gillies JG, Saint-Remy JM, Vermynen J. A higher than expected incidence of factor VIII inhibitors in multitransfused haemophilia A patients treated with an intermediate purity pasteurized factor VIII concentrate. *Thromb Haemost* 1993; 69: 115–8.
- 29 Rosendaal FR, Van Nieuwenhuis HK, B et al. A sudden increase in factor VIII inhibitor development in multitransfused hemophilia A patients in the Netherlands. *Blood* 1993; 81: 2180–6.
- 30 Peerlinck K, Arnout J, Di Giambattista M et al. Factor VIII inhibitors in previously treated haemophilia A patients with a double virus-inactivated plasma derived factor VIII concentrate. *Thromb Haemost* 1997; 77: 80–6.
- 31 Santagostino E, Mannucci PM, Gringeri A et al. Accelerated schedule of hepatitis B vaccination in patients with hemophilia. *J Med Virol* 1993; 41: 95–8.
- 32 Santagostino E, Gringeri A, Rocino A, Zanetti A, de Biasi R, Mannucci PM. Patterns of immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine in anti-HIV positive and negative hemophilic patients. *Thromb Haemost* 1994; 72: 508–10.
- 33 Gjerset GF, McGrady G, Counts RB et al. Lymphadenopathy-associated virus antibodies and T cells in hemophiliacs treated with cryoprecipitate or concentrate. *Blood* 1985; 66: 718–20.
- 34 Carpenter CC, Fischl MA, Hammer SM et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in. Updated recommendations of the international AIDS Society-USA panel. *JAMA* 1997; 277: 1962–9.
- 35 Merry C, McMahon C, Ryan M, O’Shea E, Mulcahy F, Smith OP. Successful use of protease inhibitors in HIV-infected haemophilia patients. *Br J Haematol* 1998; 101: 475–9.
- 36 Seremetis SV, Aledort LM, Bergman GE et al. Three-year randomised study of high-purity or intermediate-purity factor VIII concentrates in symptom-free HIV seropositive haemophiliacs: effects on immune status. *Lancet* 1993; 342: 700–3.
- 37 De Biasi R, Rocino A, Miraglia E, Mastrullo L, Quirino AA. The impact of a very high purity factor VIII concentrate on the immune system of human immunodeficiency virus-infected hemophiliacs: a randomized, prospective, two-year comparison with an intermediate purity concentrate. *Blood* 1991; 78: 1919–22.
- 38 Kasper CK. Thromboembolic complications. *Thromb Diath Haemorrh* 1975; 33: 640–8.
- 39 Mannucci PM, Ruggeri ZM, Pareti FI, Capitanio A. 1-deamino-8-D-arginine vasopressin: a new pharmacological approach to the management of haemophilia and von Willebrand’s disease. *Lancet* 1977; i: 869–72.
- 40 Rodeghiero F, Castaman G, Mannucci PM. Prospective multicenter study on subcutaneous concentrated desmopressin for home treatment of patients with von Willebrand disease and mild or moderate hemophilia A. *Thromb Haemost* 1996; 76: 692–6.
- 41 Walsh PM, Rizza CR, Matthews JM et al. Epsilon-aminocaproic acid therapy for dental extractions in haemophilia and Christmas disease: a double blind controlled trial. *Br Med J* 1971; 20: 463463.
- 42 Sindet-Pedersen S, Stenbjerg S. Effect of local antifibrinolytic treatment with tranexamic acid in hemophiliacs undergoing oral surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1986; 44: 703–7.
- 43 Martinowitz U, Schulman S. Fibrin sealant in surgery of patients with a haemorrhagic diathesis. *Thromb Haemost* 1995; 74: 486–92.
- 44 Lusher JM. Considerations for current and future management of haemophilia and its complications. *Haemophilia* 1995; 1: 2–10.
- 45 Nilsson IM, Berntorp E, Loqvist T, Petterson H. Twenty-five years’ experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med* 1992; 232: 25–32.
- 46 Aledort LM, Haschmeyer RH, Petterson H, Orthopaedic Outcome Study Group. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor VIII deficient haemophiliacs. *J Intern Med* 1994; 236: 391–9.
- 47 Gatti L, Mannucci PM. Use of porcine factor VIII in the management of 17 patients with factor VIII antibodies. *Thromb Haemost* 1984; 51: 379–84.
- 48 Federici AB, Mannucci PM. Optimizing therapy with factor VIII/von Willebrand factor concentrates in von Willebrand disease. *Haemophilia* 1998; 4: 7–10.
- 49 Castillo R, Monteagudo J, Escolar G, Ordinas A, Magallon M, Martin Villar J. Haemostatic effect of normal platelet transfusion in severe von Willebrand disease. *Blood* 1991; 77: 1901–5.
- 50 Mannucci PM, Bauer KA, Gringeri A et al. Thrombin generation is not increased in the blood of hemophilia B patients after the infusion of a purified factor IX concentrate. *Blood* 1990; 76: 2540–5.
- 51 Santagostino E, Mannucci PM, Gringeri A et al. Markers of hypercoagulability in patients with hemophilia B given repeated, large doses of factor IX concentrates during and after surgery. *Thromb Haemost* 1994; 71: 737–40.
- 52 Gitel SN, Varon D, Schulman S, Martinowitz U. Clinical experiences of a FXI concentrate: possible side effects. *Thromb Haemost* 1991; 65: 11571157.
- 53 Bolton Maggs PHB, Colvin BT, Satchi G, Lee CA, Lucas GS. Thrombogenic potential of factor XI concentrate. *Lancet* 1994; 344: 748–9.
- 54 Mannucci PM, Bauer KA, Santagostino E et al. Activation of the coagulation cascade after infusion of a factor XI concentrate in congenitally deficient patients. *Blood* 1994; 84: 1314–9.
- 55 Castaman G, Ruggeri M, Rodeghiero F. Clinical usefulness of desmopressin for prevention of surgical bleeding in patients with symptomatic heterozygous factor XI deficiency. *Br J Haematol* 1996; 94: 168–70.