

# サマリーレポート 血友病治療の提供

## Summary Report Delivery of treatment for haemophilia

血友病は関節内および筋肉における再発性特発性出血を特徴とした先天性血液凝固異常症であり、治療しなければ患者のほとんどは小児期または成人期の早期に死亡する。しかし、凝固因子製剤を用いた治療により出血症状はコントロール可能であり、慢性血友病性関節症および早期死亡を予防することができる。しかし、凝固因子製剤を用いた治療は極めてコスト高であるため、費用対効果に優れ、強いエビデンスに裏づけられた投与を行うことが重要である。

### ガイドライン

治療の詳細については、各国においてガイドラインが確立されることが望まれる。これらのガイドラインはその国の経済状況に応じて異なってくることから、最低限のガイドラインと最善のガイドラインの両者を確立しておく必要があると考えられる。

ガイドラインには次の項目が含まれるべきである。

- ① 治療の目的
- ② 治療、手術、出血時補充療法、定期補充療法（予防投与療法）、在宅療法、血友病医療施設における治療、の各プロトコール
- ③ 治療薬
- ④ 診断的検査

\*Report of a joint WHO/WFH/ISTH meeting 'Delivery of Treatment for Haemophilia', London, 11–13 February 2002, WHO/WFH/ISTH/WG/02.6.

### 第 VIII 因子の定量法：低レベルの第 VIII 因子を検出する新技術

国際血栓止血学会（ISTH）は血漿中第 VIII 因子（FVIII）値が 1 U/dL 未満の患者を重症血友病 A と定義しているが、重症度が同じであっても、表現型は個体間で異なることが確認されている。しかし、最近開発されたより感度の高い新しい検査機器および検査手法によりこの違いが生じる原因については既に解明されている。表現型と臨床検査値の相関を見いだす研究が、今後より一層必要である。

### 手術

手術時の予備的補充療法では、持続輸注が最も費用対効果に優れている。血漿中の凝固因子レベルを意図する維持レベルに到達させるため、持続輸注はボラス投与で開始する。製剤の供給が十分な国では術後48時間の至適凝固因子レベルを70～100 U/dLとし、以降は徐々に低下させる。一方、製剤の供給が十分でない国では、術後48時間の凝固因子レベルを50～70 U/dLに抑えることも可能である（手術を可能とするため、このような状況下ではこの程度のリスクを受け入れることは許容範囲内と考えられる）。

現時点では、以下の2点が推奨される。

- ① 手術時におけるボラス投与と持続輸注による結果を比較する目的で、大手術施行症例に関する調査を行う。これは特にインヒビター形成という観点から重要である。

- ② 血友病患者の全股関節・全膝関節置換術におけるボラス投与と持続輸注に関する無作為化試験を実施する。

これらを実施することにより、出血を防ぐための最小トラフ値および定常状態の凝固因子レベルを確立することが可能と考えられる。

## 定期補充療法

定期補充療法を行うことにより、重症血友病患者の出血回数を減少させることができ、結果として、血友病性関節症の発生在抑制され、QOLの改善につながる。定期補充療法における用量は各患者ベースで決定することが推奨される。例えば、高用量を用いた定期補充療法では、薬物動態試験を行って1%のトラフ値を維持するのに必要な投与量を確認し、中間用量を用いる場合は関節内出血の予防を目的とした投与量とする。中間用量を用いた場合に比べて、高用量を用いた場合は関節内出血をより抑制できるが、費用対効果という点では中間用量の方が優れていると考えられる。

以下の点に的を絞った研究が推奨される。

- ① 血友病性関節症が関節機能障害およびQOLに及ぼす影響。
- ② 血友病性関節症のある成人患者およびない成人患者に対して定期補充療法がもたらす利益。
- ③ 利便性を向上させ、テーラーメイドの投与および頻回な投与を可能とする投与システムの確立。理想的には持続輸注が可能なもの。

## 出血時補充療法

関節血腫の重症度および発生頻度は凝固因子の欠乏の程度と直接的に関係することが知られているが、関節血腫の発生を予防可能な正確な凝固因子レベルは未だ明らかではない。多くの研究では30 U/kg投与が効果的であることが示されているが、出血の重症度に応じて調節する方が好ましいと考えられる。また、先進国における治療目標は完全な関節の維持

であるが、製剤の供給が十分でない国では患者の関節可動域の維持を目標とする方がより現実的であると思われる。個々の患者における薬物動態を確立しておくことが推奨されるが、これらのデータを利用するためには、凝固因子製剤を持続的に投与することを可能とするため、様々な容量のバイアルと、投与システムの改善が必要である。また、複数容量のバイアルを確立しておくこと、そしてトラネキサム酸などの抗線溶薬の併用も推奨される。

## 免疫寛容導入療法

免疫寛容導入療法は費用対効果に優れているが、有効用量および投与方法については免疫寛容導入療法に関する国際的試験を行い、その結果に基づいて確立されるのが望ましい。なお、製剤の供給が十分でない国にはこのアプローチは適していない。

## FVIII・FIX 定量法の標準化

この標準化は、診断や、正確な用量を算出する上で必要とされる凝固因子製剤力価の表示、輸注後サンプルを用いた血漿中凝固因子値のモニタリングに必須である。世界保健機関（WHO）、世界血友病連合（WFH）およびISTHは、世界各国がExternal Quality Assessment Schemes (EQAS)に協同歩調をとるよう協力することが望まれる。

## 血友病治療の提供

治療は、医療システムが既に確立された血友病医療施設ですべて行われることが推奨される。診断は確実に行われなければならない、診断後は患者を必ず登録する。また、投与および経過観察についてはプロトコルがあるべきであり、これらの情報は臨床的経過の詳細とともにレジストリーに記録する。さらに、定期的に記録を審査し、優れた治療ガイドラインの確立に利用することが推奨される。重症血友病患者に対しては在宅療法を第一選択とすることが推奨される。