

総 説

血友病と thrombophilia : 意外な関連性 !

Haemophilia and thrombophilia: an unexpected association!

Y. Dargaud, S. Meunier and C. Negrier

Centre Regional de Traitement des Hemophiles, Hopital Edouard Herriot, Lyon, France

要 約: 血友病患者では、通常であれば疾患の臨床症状と血漿中第 VIII 因子 (FVIII) [または第 IX 因子 (FIX)] 凝固活性との間に密接な相関が認められる。しかし、同様の生物学的背景を有する患者においても、一部の患者では他の患者に比べて出血症状がより軽症である。血友病患者が、発生頻度の高いある種の遺伝性 thrombophilia リスクを併せてもっている可能性もあり、これが疾患の表現型に影響を及ぼしている可能性が考えられる。血友病患者における血栓症は稀であるが、これは修飾遺伝子の重複継承によるものであるかもしれない。血友病患者で発生する血栓性事象の半数以上は、凝固因子製剤の輸注または中心静脈カテーテルと関連している。血友病患者の外科手術という設定においては、特に推奨事

項というものではなく、術後の血栓症予防療法というものが系統的に実施されているわけではない。しかし、血液凝固異常を是正するため、補充療法を行うことにより血友病患者における静脈血栓症のリスクは一般集団におけるリスクに近くなる。重要なことは、血友病は静脈血栓塞栓症に対する完全な防御にはならないことである。血友病患者における血栓性事象は極めて稀である。したがって、血友病患者における血栓性合併症の管理に当たっては、患者の臨床状態を考慮しながら、リスク因子、臨床状況および血栓形成傾向・出血傾向のバランスを症例ごとに評価しなければならない。

Key words : カテーテル関連血栓症, Factor V Leiden, 血友病, 外科手術, thrombophilia, 静脈血栓症

緒 言

血友病 A および血友病 B 患者における出血症状は、通常、血漿中凝固因子活性と相関している。血漿中の第 VIII 因子 (FVIII) [または第 IX 因子 (FIX)] レベルが正常値の 1% 未満である重症症例では、しばしば自然出血が発生し、凝固因子製剤による補充療法が必要になる⁽¹⁾。しかしながら、重症症例の中

でも一部の症例は他の症例よりもより高頻度に出血を呈し、また、一部の重症症例では臨床症状が軽症である。さらに、同じ遺伝子異常を有する同一家系内の患者においても出血傾向が同一であるとは限らないことが一般的によく知られている。表現型にこのような異質性が生じるメカニズムについては未だ解明されていない。実際、臨床症状は、多数の関連分子の作用と、相互作用そして拮抗作用を伴う生物学的制御プロセスとによる血栓 - 出血バランスの変化である。したがって、最終的に凝固作用を高度に亢進させる原因となる同一遺伝子内あるいは異なる遺伝子内における未だ検出されていない異常が、血友病の表現型に影響を及ぼし、これが重症症例における比較的軽症の出血性素因を説明するものと考えられる。出血リスク因子と血栓症リスク因子の重複

Corresponding author: Claude Negrier, Centre Regional de Traitement des Hemophiles, Hôpital Edouard Herriot-Pavillon E, 69437 Lyon, Cedex 03, France.
Tel.: 33 4 72 11 73 38; fax: 33 4 72 11 73 40;
e-mail: claude.negrier@chu-lyon.fr

継承が、血友病患者で観察される血栓症の病態生理に関与していると考えられる。

血友病患者における深部静脈血栓症（DVT）の発生はその疾患の特徴を考えると矛盾しているようにも思われる。しかし、血友病患者での血栓症の報告は稀である。Thrombophilia は、罹患率そして死亡率という点から、一般的で多因子性の重大止血異常症である。血栓症の相対リスクは、凝固系が過剰に進行した患者、すなわち、アンチトロンビンやプロテイン C、プロテイン S の欠乏症、あるいは Factor V Leiden やプロトロンビン G20210A 変異などを有する患者で高い。欧州および北米では、遺伝子関連の DVT リスク因子として Factor V Leiden (G1691A) とプロトロンビン G20210A 変異の頻度が高く、FVIII:C の亢進も一般的である⁽²⁾。これらの異常の頻度は比較的高いため、しばしば他の止血異常リスク因子あるいは凝固異常リスク因子とともに重複継承され、血友病の臨床表現型に影響を与えると考えられる。さらに、血友病患者はその疾患ゆえ、血栓症から防御されると考えられるが、外科手術や固定、悪性腫瘍などの後天的血栓症リスク因子はこの患者群における DVT リスクを増大させると考えられる。

本稿では、血友病の臨床表現型に影響を及ぼすと考えられ、状況によっては本来稀な血栓性事象を引き起こす原因になると考えられる遺伝性・後天性 DVT リスク因子の影響に焦点を当てる。

血友病と thrombophilia

Factor V Leiden

同一の遺伝子変異をもつ血友病症例は同様の臨床症状を示すと想定される。しかし、いくつかの研究では、同じ遺伝子異常を有する 2 例において出血の頻度や重症度が極めて異なり得ることが示唆されている。このような臨床表現型の違いが、thrombophilia リスク因子と関連していることが示唆されている⁽³⁾。

最も一般的な静脈血栓塞栓症のリスク因子は、活性化プロテイン C (APC) 凝固制御系に対する抵抗性である^(4, 5)。コーカサス系集団の大多数の症例では、FV 遺伝子エクソン 10 における Leiden 変異がこの

表現型の原因となっている。この遺伝子変異 (Factor V Leiden) は、FV 遺伝子ヌクレオチド 1691 におけるアデニン→グアニンの置換に起因し、FV における APC の開裂部位 [アルギニン (Arg) 506] に影響を与える⁽⁶⁾。この変異のヘテロ接合体症例では、静脈血栓症のリスクが約 7～8 倍に増大する⁽⁷⁾。

一般集団における Factor V Leiden の頻度は比較的高く (2～7%)、これを考慮すると、他の血液凝固異常症を有する症例においてもこの変異が存在すると考えられる。特異的な臨床症状を有する血友病患者におけるこの変異の影響について既に検討されているが、研究数が極めて少数であることに加え、結果が一致していない。Nichols ら⁽⁸⁾ は、臨床症状は異なるが類似の遺伝子変異を有する血友病 A 患者 6 例について検討した結果、Factor V Leiden は比較的軽症の出血表現型と関連していた。このような結果から、この研究者らは、この変異の併存は血友病の表現型に影響を及ぼし得ると結論している。Lee ら⁽⁹⁾ は追試によってこれらの結果を確認するとともに、この変異が併存する症例では非併存症例に比べて凝固因子製剤の使用量が少ないことを示した。しかし、この変異は、血友病性関節症の非合併とは関連していなかった。Ettingshausen ら⁽¹⁰⁾ は、それまで重症血友病 A と診断されていなかったコーカサス系重症患児を対象に、出血症状の最初の出現に対する血栓症リスク因子の影響について検討した。結果として、Factor V Leiden 併存症例では非併存症例に比べて、最初の自然出血の発生在年齢的に有意に遅かった。

血友病の表現型に FV R506Q (Factor V Leiden) が影響を及ぼす分子機序として、この変異が APC 経路を介してトロンビン生成抑制作用を低下させることによりトロンビン生成を増加させることに関係していると考えられる。van't Veer ら⁽¹¹⁾ は *in vitro* モデルにおいて、プロテイン C 経路のすべての凝固因子が応答している場合は、FV R506Q はトロンビン生成を亢進させることを証明した。APC による FVIII の蛋白分解において、FV は補因子として機能する。しかし、この蛋白分解活性は、活性化 FV (FVa) の存在下では極めて低い。また、この変異は、FVa の不活化を野生型 FVa に比べて遅延させる。した

がって、FVa R506Q は APC により誘発される蛋白分解作用に対して抵抗性に働き、FVIII 活性を持続させると考えられる⁽⁸⁾。

しかし、重症血友病 A 患者を対象に同様の検討を行った他の研究では、Factor V Leiden のこの“防御的”効果は証明されなかった^(12, 13)。Arbini ら⁽¹²⁾の研究では、比較的軽症の出血性素因を有する重症血友病症例ではこの変異の頻度が低いことが見いだされているが、この研究におけるこの変異のヘテロ接合体は重症血友病 A 患者 17 例中の 0 例、そして重症血友病 B 患者の 4 例中 1 例に認められているのみである。これらのデータは、重症血友病における軽症表現型がこの変異の存在のみによるものではないことを示唆している⁽¹⁴⁾。また、前述したこの変異の効果は、トロンビン開裂部位に生じる R1689C 点変異のような遺伝子変異が存在する場合に、より顕著であることが示唆されている⁽⁸⁾。

他の血栓症リスク因子と血友病

重症血友病において軽症表現型が発現する他の原因としては、プロトロンビン遺伝子 G20210A 変異や高ホモシステイン血症、さらに、アンチトロンビンやプロテイン C、プロテイン S といった本来存在する凝固抑制物質の欠乏、そして Factor V Leiden とは無関係の低 APC 活性、血漿中 FVIII 活性の亢進（これは、血友病 B 症例に関してのみ）が挙げられる。これらのリスク因子は、FVIII 活性の亢進を例外として、Factor V Leiden に比べると頻度が低い。軽症表現型を有する重症血友病症例におけるこれらのリスク因子の存在は、少数の研究で報告されているのみである^(10, 15)。前述の種々の因子は理論的には Factor V Leiden と同様の影響を誘発すると考えられるが⁽¹⁰⁾、これまでに評価されている症例数が少数であるため、現時点では結論を出すことはできない。また、重症血友病 A 患者の中で、FVIII 遺伝子イントロン 22 逆位とプロトロンビン G20210A 変異とを有する患者群が見いだされている⁽¹⁶⁾。この患者群では年齢を対応させた G20210A 変異のない重症血友病 A 症例に比べて、出血の頻度と重症度が低いことに加え、FVIII 製剤の使用量が有意に少ないことが示されている。これと関連して、プロトロンビン G20210A

変異を有する血友病症例では、この変異のない患者群に比べて血友病性関節症の発生頻度が低いことが示唆されている⁽¹⁶⁾。

FIX とプロテイン C の重複欠乏症例（1 例）において、血漿中 FIX レベルが 1% 未満であるにもかかわらず、生物学的な血栓形成性状態が認められている⁽¹⁷⁾。また、この凝固作用の過剰亢進は、FIX 製剤の輸注によるプロトロンビンフラグメント F1 + 2 レベルの亢進状態において特に顕著であった。実際、1990 年代初頭まではイオン交換クロマトグラフィーにより精製された FIX 製剤が使用され、これらの製剤には、微量の FIXa に加え、FX を活性化し結果としてトロンビン生成を亢進させ得る FIX 以外の蛋白が含まれていた。この症例は、外傷関連の出血をほんの数回経験していたのみであり、この患者における自然出血の発生頻度が極めて低いことは注目すべきことである。

血漿中 FVIII レベルの亢進については、最近の報告で DVT 発生における独立した、そして共通のリスク因子として記載されている。また、血友病 B の臨床症状に対するこのパラメーターの影響に関するデータは、我々の知る限り、これまでのところ全く報告されていない。

血友病患者における DVT

DVT は、血友病患者において極めて稀な合併症である。これまでに DVT の発生が報告されている症例はごく少数であるが、その半数以上は手術や静脈カテーテル、凝固因子製剤の輸注、あるいは血栓症リスク因子のいずれかが引き金になっている。しかしながら、例外的な突発性血栓症事象も散発的に報告されている^(18, 19)。

外科手術・補充療法関連の DVT

外科手術は、静脈血栓塞栓症の古典的リスク因子である。整形外科術は、その性質および術後の固定のために、DVT リスクが特に高いリスク因子と考えられる⁽²⁰⁾。一般集団においては、予防療法を施行しない場合、股関節術後に半数以上の患者で静脈血栓症が発生する⁽²¹⁾。重症血友病患者においては、

毎年多数の患者が血友病性関節症あるいは関節変形に対する整形外科術を受ける。血友病患者では血栓症予防のためのヘパリン投与をしなくても、術後における静脈血栓症の発生は稀である。しかし、FVIII 製剤または FIX 製剤輸注後の DVT の発生が数例報告されている^(22~24)。血友病患者の外科手術では、周術期に凝固因子製剤による適切な補充療法を行うことにより血液凝固異常を是正することができる。このような患者で血栓症リスク因子が存在する場合は、術後に DVT が生じる危険性がある。周術期には血液凝固異常を是正するために、凝固因子製剤が投与される。したがって、静脈血栓症の明らかな家族歴のある症例では、術後に適切な血栓症予防療法を施す必要があるため、これに対する thrombophilia スクリーニング検査の実施は妥当といえる。術前の血栓症予防療法は、現時点では大規模血友病医療施設においても標準的には実施されていない。遺伝性血栓症リスク因子の存在が予めわかっている場合、補充療法下において血栓症予防療法を適用すべきか否かは議論のあるところである。

これまでの報告からは、術後血栓症は、プロトロンビン複合体製剤 (PCC) の投与とより高頻度に関連していることが示唆される⁽²⁵⁾。表在性静脈炎や DVT、肺塞栓症、動脈血栓症、急性心筋梗塞および播種性血管内凝固がこれまでに報告されている⁽²⁶⁾。外科手術や固定など、より高度のリスク因子が存在する臨床設定においては、PCC の使用は血栓塞栓症リスクをさらに増大させる。これらの合併症は、この種の製剤に含まれるリン脂質とセリンプロテアーゼに起因するか、これらの製剤の製造工程において生じるビタミン K 依存性凝固因子の活性化と関係している⁽²⁷⁾。血友病 B 症例ではほとんどの場合、極めて純度の高い凝固因子製剤が使用されるため、血栓性合併症の発生頻度が著明に低いことが示されている。

活性化プロトロンビン複合体製剤または遺伝子組換え活性型 FVII (rFVIIa) 製剤投与後に発生する DVT

血友病患者の治療における主な障害は、高力価インヒビターの発生である (発生頻度は、重症血友病 A で 10 ~ 30%, 重症血友病 B で 2 ~ 3%⁽²⁸⁾)。インヒビターを有する症例の外科手術では、遺伝子組換え

活性型 FVII (rFVIIa) 製剤または活性化プロトロンビン複合体製剤 (APCC) が使用されている^(29, 30)。これらのインヒビターバイパス製剤は、FVIII あるいは FIX の欠乏を是正するものではないが、効率的なトロンビン生成をもたらす。このような条件下におけるさらなるリスク因子の存在 (外科手術など) は、血栓性合併症の発生を促進すると考えられる。インヒビターバイパス製剤のトロンビン生成増加効果は、トロンビン生成検査により客観的に測定することができ、トロンビン生成のモニタリングは治療の最適化に有用といえる⁽³¹⁾。

APCC は、ビタミン K 依存性活性化凝固因子で、インヒビターを迂回し、インヒビター症例における出血の約 80% に有効であることが示されている⁽³²⁾。APCC 輸注によるトロンビン生成是正効果は主にプロトロンビン依存性である⁽³³⁾。インヒビターを有する血友病患者の治療において血栓症は重大な合併症である。これまでの報告では、インヒビターバイパス製剤の使用は血栓症発生との関連が示唆されている。FVIII インヒビターバイパス製剤 [FEIBA® (Baxter 社, ウィーン, オーストリア)] の安全性について過去の報告をレビューした Ehrlich らの後方視的大規模研究では、播種性血管内凝固と心筋梗塞が最も頻度の高い血栓性有害事象であることが見いだされ、DVT も数例で報告されていることが示された⁽³⁴⁾。

インヒビター症例における rFVIIa 製剤の作用機序については未だ議論の最中である。rFVIIa 製剤は、血管の損傷部位で組織因子と作用して FVIIa-組織因子複合体を形成すると考えられる⁽³⁵⁾。しかし、止血に必要とされる rFVIIa レベルは生理学的レベルの 500 倍であるため、後にこの説に対して異議が唱えられた。最近提唱されている説は、主に rFVIIa とリン脂質との相互作用^(36, 37)、rFVIIa により仲介される血小板活性化およびトロンビン生成^(38, 39)に基づくものである。

rFVIIa 製剤の輸注と関連した血栓性事象の発生頻度は低い。1988 ~ 2001 年にかけて 6,500 例以上の患者に rFVIIa 製剤が投与されたが、血栓性合併症はわずか 17 件が報告されているのみである (動脈血栓症 11 件、静脈血栓症 6 件)⁽⁴⁰⁾。いくつかの研究では、中心静脈カテーテルの使用や長期固定な

どの他のリスク因子も、バイパス療法中の血栓性合併症の発生に寄与することが示唆されている^(41, 42)。

血友病患者における静脈血栓塞栓症とウイルス感染

HIV 感染：極めて多数の血友病患者がヒト免疫不全ウイルス (HIV) に感染している。HIV 感染症例における静脈血栓症の発生については様々な報告があり⁽⁴³⁾、最近、HIV 陽性血友病症例 (1 例) における再発性 DVT が報告されている⁽¹⁸⁾。HIV 陽性症例においては、過剰凝固作用を誘発する次のような止血異常がこれまでに見いだされている — 抗リン脂質抗体、ループス抗凝固因子、プロテイン C 欠乏、プロテイン S 欠乏、D ダイマーレベルの亢進、von Willebrand 因子 (VWF) レベルの亢進^(44~46)。また、これらの患者では、ウイルスの血管壁に対する直接的な影響も DVT リスクを増大させ得ることに加え⁽⁴⁷⁾、血管内皮細胞の損傷マーカーである可溶性トロンボモジュリンや VWF などの血漿中レベルの亢進も報告されている⁽⁴⁸⁾。また、HIV 関連の血栓性血小板減少性紫斑病⁽⁴⁹⁾ が報告されているとともに、HIV 感染症例での血栓症発生において、抗レトロウイルス療法に使用されるいくつかのプロテアーゼ阻害薬が関与する可能性^(50, 51)、ならびに単球や血管内皮細胞による組織因子発現の増強を誘発する炎症性サイトカインが何らかの形で血栓形成に寄与すること⁽⁵²⁾が指摘されている。

他のウイルス感染症：サイトメガロウイルス (CMV) に感染した免疫低下症例および正常免疫症例において DVT が数例報告されており^(53, 54)、CMV 感染と静脈血栓症との関連が提唱されている⁽⁵⁵⁾。実際、CMV は血管内皮細胞に対して直接的な有害作用と炎症誘発作用を及ぼすとともに、血栓性微小血管障害を惹起する。さらに、CMV は血管内皮細胞における組織因子の発現を誘発するとともに、内皮を変性させることによって血管内皮下組織と血小板や白血球との粘着の増強を誘発し、血栓形成を導く⁽⁵⁶⁾。

血友病患者の半数以上は、血清学的に C 型肝炎ウイルス (HCV) マーカー陽性である。肝硬変症例を対象とした Violi らの研究⁽⁵⁷⁾では、B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染症例と比較して HCV 感染症例では感染下における血漿中 F1 + 2 レベルが亢進していること

が観察されている。この所見は、HCV 感染症例ではプロトロンビン活性が亢進していることを示唆するものである。また、肝炎から肝硬変に至った重症血友病症例における門脈血栓症が、Sartori らにより報告されている⁽⁵⁸⁾。

血友病患者におけるカテーテル関連静脈血栓症

カテーテル関連の血栓症は、血液凝固異常症のない患者においてもしばしばみられる合併症である。血液関連疾患を有する患者における中心静脈カテーテル (CVC) 関連血栓症の発生頻度は、3 例中 1 例と推定されている⁽⁵⁹⁾。また、癌患者を対象に静脈造影検査 (venography) を使用した研究では、長期に CVC を使用している患者において無症候性血栓症の発生頻度が有意に高い (27 ~ 66%) が見いだされている⁽⁶⁰⁾。カテーテルは、機械的に血管内皮に損傷を与え、これに引き続いて、循環血液と露出した血管内皮表面そしてカテーテルとの相互作用が生じ、これにより血栓形成が導かれる。これまでの研究で、血管内膜損傷とカテーテル留置期間とは有意に相関することが証明されている⁽⁶¹⁾。カテーテル関連 DVT の予防におけるもう 1 つの重要なパラメーターは、カテーテルチップの位置である。カテーテルチップを、小静脈よりも血流の速い上大静脈または右心房に位置させることにより、血栓症の発生リスクを低下させることができる。小児においては、CVC は最も懸念すべき静脈血栓症リスク因子である⁽⁶²⁾。血液癌患者を対象とした研究では、74% の血栓症発生率が認められている⁽⁶³⁾。癌患児を対象に心エコー検査で検討した Korones らの研究⁽⁶⁴⁾においても、カテーテル留置症例の 8.8% に右心房血栓が認められている。これらのデータは、CVC 留置症例では血栓性合併症の発生頻度が高く、前述のような放射線機器を使用したサーベイランスそして定期的な臨床的サーベイランスの実施が必要であることを強く示すものである。

血友病における Port-A-Cath の主な適応は、静脈アクセスが困難な症例における長期定期補充療法 (予防投与療法) と免疫寛容導入療法である。重症血友病症例では、血友病性関節症を予防するうえで、定期補充療法 (週 2 ~ 3 回投与のレジメン、1 ~ 2 歳

で開始するレジメンを含む)は必須である。Port-A-Cath を留置することにより、定期補充療法に伴う集中的かつ長期の在宅治療を容易にすることができる。血友病患者におけるカテーテル関連静脈血栓症の発生は稀であると考えられている⁽⁶⁵⁾。この患者群における CVC 関連の主な合併症は、感染症と血腫形成、そして CVC の機械的損傷である^(66, 67)。血友病患者において CVC 関連血栓症が数例報告されているが^(68, 69)、この患者群における静脈血栓塞栓症は想定外の合併症である。長期に CVC を使用している無作為の重症血友病症例を対象に、contrast venography を使用して検討した Journaycake らの前方視的コホート研究⁽⁷⁰⁾では、全例の 53% で CVC 関連血栓症が検出されている。しかし、33% ではこれに関連する臨床症状が認められたが、20% では認められなかった。また、血栓症が認められたこれらの症例では、全例が 4 年以上にわたり CVC を留置していた。CVC 留置症例では、血栓性合併症を予防する目的で、定期的な臨床的サーベイランス(静脈血栓症の臨床徴候のチェックと凝固因子製剤の輸注に伴う困難さのチェック)を実施するとともに、末梢静脈網が形成されたら直ちに CVC を除去することが推奨される。血友病症例では凝固因子製剤の輸注により一過性に血液凝固異常が是正されるが、これは他の患者群に比べて、なぜこの患者群(血友病症例)で血栓が形成されるまでにより長い時間を要するかを、部分的であるかもしれないが、説明するものであるかもしれない⁽⁷⁰⁾。血友病におけるカテーテル関連静脈血栓症のリスクは、臨床的サーベイランスおよび放射線機器を使用したサーベイランスの実施を十分に正当化するものである。また、X 線検査によりカテーテルチップの位置を 1 年に 1 回確認することが推奨される⁽⁷¹⁾。

CVC 関連血栓症と血腫形成リスク因子に関する前方視的研究は、我々の知る限り未だ報告されていない。また、thrombophilia リスク因子が、血友病患者においてカテーテル関連静脈血栓症のリスクを増大させるか否かは明らかではない。

血友病患者における DVT の治療

血友病患者における血栓性合併症の治療について

は、その稀さゆえ、現時点では特に標準化されていない。DVT の治療に当たっては、使用する抗凝固療法のタイプと治療期間について議論する必要がある。最初の抗凝固療法は、FVIII 製剤(または FIX 製剤)による補充療法と、低分子ヘパリンまたは未分画ヘパリンの組合せとするべきである。いくつかの研究では、ヘパリンによる抗凝固療法を継続し、抗凝固薬の経口使用は出血リスクが高いため避けるべきであることが示唆されている^(24, 72)。また、ヘパリンは、低用量とせずに治療用量を使用することにより、最善の再発予防効果が得られると考えられる。したがって、血漿中 FVIII (または FIX) レベルがほぼピークに達する時点で抗凝固活性が最大になるようなタイミングで FVIII 製剤(または FIX 製剤)とヘパリンを輸注することによって、バランスのとれた効果的な治療を確立することができると考えられる。

近位に DVT を生じた非血友病患者の場合、一時的なリスク因子を有する患者では 3 か月以上、永続的なリスク因子を有する患者そして特発性 DVT を生じた患者では 6 か月以上経口抗凝固薬を継続することが推奨される^(73, 74)。遠位 DVT については、抗凝固療法の継続期間に関する明確な指針が未だ確立されていない。血友病患者の場合は、医原性出血のリスクが高いことに加え、その疾患ゆえ血栓症から防御されるため、抗凝固療法の継続期間を短くすることも考慮可能である。さらに、検査[抗 FXa および抗 FVIII:C (または FIX:C)]に対する患者のコンプライアンス、そして凝固因子製剤とヘパリンの適切な使用へのコンプライアンスも考慮すべきである。

結 論

血友病患者は血栓症から完全に防御されるわけではなく、静脈血栓塞栓症は稀ではあるが発生し得る。また、これらの患者で発生する血栓症の大多数は、外科手術や静脈カテーテルとの関連で発生するか、凝固因子製剤輸注の二次的事象として発生する。これらの血栓症の病態生理学における遺伝学的血栓形成性リスク因子の関与の詳細については未だ十分に解明されていない。この稀な合併症に対する推奨事項は現時点ではなく、これを早期に確立しない限り、

各施設の予防戦略および治療方針は異なったものになってしまう。血液凝固異常を是正するための補充療法は、血栓性合併症のリスクを極度に増大させる危険性がある。血栓症のリスクを有する症例では、一般集団の場合と同様に、より系統的な予防戦略を立てる必要があり、重複継承された thrombophilia マーカーに関してさらに議論する必要があると考えられる。血友病患者における thrombophilia スクリーニングの費用対効果については未だ評価されていないが、これを明らかにするためにはさらなる前方視的臨床研究が必要である。

References

- Mannucci PM, Tuddenham EG. The hemophilias – from royal genes to gene therapy. *N Engl J Med* 2001; **344**: 1773–9.
- Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001; **344**: 1222–31.
- Nowak-Gottl U, Escuriola C, Kurnik K *et al.* Haemophilia and thrombophilia. *Hamostaseologie* 2003; **23**: 36–40.
- Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; **90**: 1004–8.
- Svensson PJ, Dahlback B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Engl J Med* 1994; **330**: 517–22.
- Bertina RM, Koeleman BP, Koster T *et al.* Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; **369**: 64.
- Rosendaal FR, Koster T, Vanderbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood* 1995; **85**: 1504–8.
- Nichols WC, Amano K, Cacheris PM *et al.* Moderation of hemophilia A phenotype by the factor V R506Q mutation. *Blood* 1996; **88**: 1183–7.
- Lee DH, Walker IR, Teitel J *et al.* Effect of the factor V Leiden mutation on the clinical expression of severe hemophilia A. *Thromb Haemost* 2000; **83**: 387–91.
- Ettinghausen CE, Halimeh S, Kurnik K *et al.* Symptomatic onset of severe hemophilia A in childhood is dependant on the presence of prothrombotic risk factors. *Thromb Haemost* 2001; **85**: 218–20.
- van't Veer C, Golden NJ, Kalafatis M *et al.* An in vitro analysis of the combination of hemophilia A and factor V Leiden. *Blood* 1997; **90**: 3067–72.
- Arbini AA, Manucci PM, Bauer KA. Low prevalence of the factor V Leiden mutation among 'severe' hemophiliacs with a 'milder' bleeding diathesis. *Thromb Haemost* 1995; **74**: 1255–8.
- Arruda VR, Annichino-Bizzachi JM, Antunes SV *et al.* Association of severe hemophilia A and factor V Leiden: report of three cases. *Haemophilia* 1996; **2**: 51–3.
- Chan J, Weinmann AF, Thompson AR. Factor V Arg/Gln 506 has no dominant influence on the severity of hemophilia when inherited concurrently. *Thromb Haemost* 1995; **73**: 1368.
- Ghosh K, Shetty S, Mohanty D. Milder clinical presentation of hemophilia A with severe deficiency of factor VIII as measured by one-stage assay. *Haemophilia* 2001; **7**: 9–12.
- Tizzano EF, Cornet M, Domenech M, Baiget M. Modifier genes in haemophilia: their expansion in the human genome. *Haemophilia* 2002; **8**: 250–4.
- Negrier C, Vial J, Vinciguerra C, Berruyer M, Dechavanne M. Combined factor IX and protein C deficiency in a child: thrombogenic effects of two factor IX concentrates. *Am J Hematol* 1995; **48**: 120–4.
- De Gaetano Donati K, Tacconelli E, Scoppettuolo G, De Stefano V, Cauda R, Tumbarello M. Recurrent venous thrombosis in a patient with haemophilia A and HIV infection. *Haematologica* 2002; **87**: (01)ECR04.
- Dargaud Y, Buono Cruchaudet B, Lienhart A, Coppéré B, Ninet J, Négrier C. Spontaneous proximal deep vein thrombosis in a patient with severe haemophilia A. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; **14**: 407–9.
- Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999; **82**: 610–9.
- Clagett GP, Anderson FA, Geerts W *et al.* Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 1998; **114** (Suppl. 5): 531S–60.
- Pruthi RK, Heit JA, Green MM *et al.* Venous thromboembolism after hip fracture surgery in a patient with haemophilia B and factor V Arg506Gln (factor V Leiden). *Haemophilia* 2000; **6**: 631–4.
- Ritchie B, Woodman RC, Poon MC. Deep venous thrombosis in hemophilia A. *Am J Med* 1992; **93**: 699–700.
- Ettinghausen CE, Sagner IM, Kreuz W. Portal vein thrombosis in a patient with severe haemophilia A and FV G1691A mutation during continuous infusion of FVIII after intramural jejunal bleeding. Successful thrombolysis under heparin therapy. *Eur J Pediatr* 1999; **158** (Suppl. 3): S180–2.
- Köhler M. Thrombogenicity of prothrombin complex concentrate. *Thromb Res* 1999; **95**: S13–7.
- Kasper CK. Postoperative thromboses in hemophilia B. *N Engl J Med* 1973; **289**: 160.
- 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.

- 28 Saenko EL, Ananyeva NM, Kouivaskaia DV *et al.* Haemophilia A: effects of inhibitory antibodies on factor VIII functional interactions and approaches to prevent their action. *Haemophilia* 2002; 8: 1–11.
- 29 Negrier C, Goudemand J, Sultan Y, Bertrand M, Rothschild C, Lauroua P. Multicenter retrospective study on the utilization of FEIBA France in patients with factor VIII and factor IX inhibitors. French FEIBA Study Group. *Thromb Haemost* 1997; 77: 1113–9.
- 30 Faradji A, Bonnomet F, Lecocq J *et al.* Knee joint arthroplasty in patient with haemophilia A and high inhibitor titre using recombinant factor VIIa (Novoseven®): new case report and review of literature. *Haemophilia* 2001; 7: 321–6.
- 31 Varadi K, Negrier C, Berntorp E *et al.* Monitoring the bioavailability of FEIBA with a thrombin generation assay. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 2374–80.
- 32 Wilde JT. Evidence for the use of APCCs in the treatment of patients with haemophilia and inhibitors. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002; 32 (Suppl. 1): 9–12.
- 33 Gallistl S, Cvirn G, Leschnik B, Muntear W. Respective roles of factors II, VII, X in the procoagulant activity of FEIBA. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002; 13: 653–5.
- 34 Ehrlich HJ, Henzl J, Gomperts ED. Safety of factor FVIII inhibitor bypassing activity (FEIBA): 10-year compilation of thrombotic adverse events. *Haemophilia* 2002; 8: 83–90.
- 35 Telgt DSC, Macik BG, Mc Cord DM, Monroe DM, Roberts HR. Mechanism by which recombinant factor VIIa shortens the aPTT: activation of factor X in the absence of tissue factor. *Thromb Res* 1989; 56: 603–9.
- 36 Monroe DM, Roberts HR. Mechanism of action of high-dose factor VIIa. Points of agreement and disagreement. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 8–9.
- 37 Butenas S, Brummel KE, Paradis SG, Mann KG. Influence of factor VIIa and phospholipids on coagulation in 'acquired' hemophilia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 123–9.
- 38 Monroe DM, Hoffman M, Oliver JA, Roberts HR. Platelet activity of high dose factor VIIa is independent of tissue factor. *Br J Haematol* 1997; 99: 542–7.
- 39 Butenas S, Brummel KE, Branda RF, Paradis SG, Mann KG. Mechanism of factor VIIa-dependent coagulation in hemophilia blood. *Blood* 2002; 99: 923–30.
- 40 Roberts HR. Recombinant factor VIIa (Novoseven) and the safety of treatment. *Semin Hematol* 2001; 38 (Suppl. 12): 48–50.
- 41 Van der Planken MG, Schroyens W, Vertessen F, Michiels JJ, Berneman ZN. Distal deep vein thrombosis in a hemophilia A patient with inhibitor and severe infectious disease, 18 days after recombinant activated factor VII transfusion. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002; 13: 367–70.
- 42 Carcao MD, Connolly BL, Chait P *et al.* Central venous catheter-related thrombosis presenting as superior vena cava syndrome in haemophilic patient with inhibitors. *Haemophilia* 2003; 9: 578–83.
- 43 Saif MW, Bona R, Greenberg B. AIDS and thrombosis: retrospective study of 131 HIV-infected patients. *AIDS Patient Care STDS* 2001; 15: 311–20.
- 44 Saif MW, Greenberg B. HIV and thrombosis: a review. *AIDS Patient Care STDS* 2001; 15: 15–24.
- 45 Leder AN, Flansbaum B, Zandman-Goddard G *et al.* Antiphospholipid syndrome induced by HIV. *Lupus* 2001; 10: 370–4.
- 46 Stahl CP, Wideman CS, Spira TJ, Haff EC, Hixon GJ, Evatt BL. Protein S deficiency in men with long term human immunodeficiency virus infection. *Blood* 1993; 81: 1801–7.
- 47 Lafeuillade A, Alessi MC, Poizot-Martin I *et al.* Endothelial cell dysfunction in HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5: 127–31.
- 48 Seigneur M, Constans J, Blann A *et al.* Soluble adhesion molecules and endothelial cell damage in HIV infected patients. *Thromb Haemost* 1997; 77: 646–9.
- 49 Sahud MA, Claster S, Liu L, Ero M, Harris K, Furlan M. Von Willebrand factor – cleaving protease inhibitor in a patient with human immunodeficiency syndrome-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2002; 116: 909–11.
- 50 Chavin SI, Siegel DM, Rocco TA *et al.* Atherosclerosis in AIDS: potential pathogenetic roles of antiretroviral therapy and HIV. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32: 2115–29.
- 51 Carr A, Brown D, Cooper DA. Portal vein thrombosis in patients receiving indinavir, an HIV protease inhibitor. *AIDS* 1997; 11: 1657–8.
- 52 Esmon CT. Does inflammation contribute to thrombotic events. *Haemostasis* 2000; 30 (Suppl. 2): 34–40.
- 53 Estival JL, Debourdeau P, Zammit C, Teixeira L, Guerard S, Colle B. Spontaneous portal vein thrombosis associated with acute cytomegalovirus infection in an immunocompetent patient. *Presse Med* 2001; 30: 1876–8.
- 54 Schiemann U, Steins M, Knospe V, Riedasch M, Domschke W, Stoll R. Coincidence of cytomegalovirus retinitis and central retinal vein occlusion in a patient with hemophilia B and AIDS. *AIDS Patient Care STDS* 1999; 13: 7–9.
- 55 Youd P, Mai J, Jackson E. Cytomegalovirus infection and thrombosis: a causative association? *J Infect* 2003; 46: 141–2.
- 56 Vercellotti GM. Effects of viral activation of the vessel wall on inflammation and thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9 (Suppl. 2): S3–6.
- 57 Violi F, Ferro D, Basili S *et al.* Increased rate of thrombin generation in hepatitis C virus cirrhotic patients. Relationship to venous thrombosis. *J Investig Med* 1995; 43: 550–4.
- 58 Sartori MT, Mares M, Girolami A. Portal vein thrombosis in a patient with severe haemophilia A and post-hepatitis liver cirrhosis. *Haematologia (Budap.)* 1991; 24: 117–9.
- 59 van Rooden CJ, Rosendaal FR, Barge RM *et al.* Central

- venous catheter related thrombosis in haematology patients and prediction of risk by screening with Doppler ultrasound. *Br J Haematol* 2003; **123**: 507–12.
- 60 Verso M, Agnelli G. Venous thromboembolism associated with long term use of central venous catheters in cancer patients. *J Clin Oncol* 2003; **21**: 3665–75.
- 61 Chidi CC, King DR, Boles ET, Jr. An ultrastructural study of the intimal injury induced by an indwelling umbilical artery catheter. *J Pediatr Surg* 1983; **18**: 109–15.
- 62 Massicotte MP, Dix D, Monagle P, Adams M, Andrew M. Central venous catheter related thrombosis in children : analysis of the Canadian Registry of Venous Thromboembolic Complications. *J Pediatr* 1998; **133**: 770–6.
- 63 Barzaghi A, Dell’Orto M, Rovelli A, Rizzari C, Colombini A, Uderzo C. Central venous catheter clots : incidence, clinical significance and catheter care in patients with hematologic malignancies. *Pediatr Hematol Oncol* 1995; **12**: 243–50.
- 64 Korones DN, Buzzard CJ, Asselin BL, Harris JP. Right atria thrombi in children with cancer and indwelling catheters. *J Pediatr* 1996; **128**: 841–6.
- 65 Medeiros D, Miller KL, Pollins NK, Buchanan GR. Contrast venography in young haemophiliacs with implantable central venous access devices. *Haemophilia* 1998; **4**: 10–5.
- 66 Bollard CM, Teague LR, Berry EW, Ockelford PA. The use of central venous catheters (portacaths) in children with haemophilia. *Haemophilia* 2000; **6**: 66–70.
- 67 Collins PW, Khair KS, Liesner R, Hann IM. Complications experienced with central venous catheters in children with congenital bleeding disorders. *Br J Haematol* 1997; **99**: 206–8.
- 68 Vidler V, Richards M, Vora A. Central venous catheter associated thrombosis in severe haemophilia. *Br J Haematol* 1999; **104**: 461–4.
- 69 Blanchette VS, Al-Trabolsi H, Stain AM. High risk of central venous line-associated thrombosis in boys with hemophilia (Abstract). *Blood* 1999; **94**: 818a.
- 70 Journaycake JM, Quinn CT, Miller KL, Zajac JL, Buchanan GR. Catheter related deep venous thrombosis in children with hemophilia. *Blood* 2001; **98**: 1727–31.
- 71 Ljung R. Central venous lines in haemophilia. *Haemophilia* 2003; **9** (Suppl. 1): 88–93.
- 72 Stewart AJ, Manson LM, Dennis R, Allan PL, Ludlam CA. Thrombosis in a duplicated superficial femoral vein in a patient with haemophilia A. *Haemophilia* 2000; **6**: 47–9.
- 73 Pinede L, Cucherat M, Duhaut P, Ninet J, Boissel JP. Optimal duration of anticoagulant therapy after an episode of venous thromboembolism. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; **11**: 701–7.
- 74 Hirsh J, Lee AYY. How we diagnose and treat deep vein thrombosis. *Blood* 2002; **99**: 3102–10.