

勧告

現在の血友病医療が直面している問題：European Interdisciplinary Working Group のコンセンサス勧告

Recommendations

Addressing current challenges in haemophilia care: consensus recommendations of a European Interdisciplinary Working Group

C. A. Ludlam, P. M. Mannucci and W. G. Powderly, on behalf of the European Interdisciplinary Working Group
Department of Haematology, Royal Infirmary, Edinburgh, UK; A. Bianchi Bonomi Hemophilia and Thrombosis Centre, IRCCS Maggiore Hospital, Mangiagalli and Regina Elena Foundation, and University of Milan, Milan, Italy; and University College Dublin, Mater University Hospital, Dublin, Ireland

要約：2005年2月にベルギーの首都ブリュッセルに、止血および血栓症、感染症、疫学、医療経済学、ならびに公衆衛生の専門家らが集い、現在血友病医療が直面している問題を特定するとともに、それぞれについて議論が交わされた。この会合の目的は、次の3つの問題に関する一連のコンセンサス勧告を提示することであった——①次世代を担う血友病専門家の育成、②血友病医療の安全性を脅かす新興病原体リスクの低減、③経済的有効資源が限られ

た状況下における血友病医療の提供。欧州全体における今後の血友病医療の向上と発展のためには、今後必要とされる資源を確保しなければならないが、これを達成するためには先駆的血友病臨床医が一致結束しなければならない。本稿で提示するコンセンサス勧告は、この結束の基礎を形成するであろう。

Key words：コンセンサス勧告，資金，ガイドライン，血友病，感染症リスク，トレーニング

緒言

我々血友病コミュニティは、これまでも多くの重大な問題に直面してきた。とりわけ、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）やC型肝炎ウイルス（HCV）などの病原体による凝固因子製剤の汚染により生じた忌わしい経験がその最たるものである。しかし、一

方では血友病患者の平均余命の延長や生活の質（QOL）の改善など、重要な進歩がもたらされたのも事実である。

2005年2月にベルギーの首都ブリュッセルに、止血および血栓症、感染症、疫学、医療経済学ならびに公衆衛生の専門家らが集い、現在の血友病医療が直面している問題について討議された。この会合の目的は、次の3つの問題に関する一連のコンセンサス勧告を提示することであった。

- ① 次世代を担う血友病専門家の育成、
- ② 血友病医療の安全性を脅かす新興病原体リスクの低減、
- ③ 経済的有効資源が限られた状況下における血友病医療の提供。

Correspondence: Prof. Christopher A. Ludlam, Haemophilia and Thrombosis Centre, Royal Infirmary of Edinburgh, 51 Little France Crescent, Old Dalkeith Road, Edinburgh EH16 4SA, UK. Tel.: +44 131 242 6810; fax: +44 131 242 6812; e-mail: christopher.ludlam@ed.ac.uk

今回のコンセンサス勧告は、血友病医療における安全性の確保そして質の向上という点で最も重要であり、本稿にこれらの勧告を簡潔にまとめた。

次世代を担う血友病専門家の育成

血友病患者に質の高い治療を提供し続けるためには、熱心で高度なトレーニングを受け、かつ意欲的な専門医という人的資源が必要不可欠である。しかし、Mannucci & Roberts による最近の報告⁽¹⁾でも強調されていることであるが、現在我々はこれに関する憂慮すべき問題に直面している。この著者らの記事をそのまま引用すれば、「現在我々は、血液凝固異常症という分野の臨床・研究を志す若年世代の医師の劇的な減少を目の当たりにしている」という問題である。この著者らは、この傾向の部分的背景として、1980年代におけるヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染の蔓延、この蔓延が血友病患者に与えたインパクト、そしてこのような事象が彼らの医師としての経歴に与える影響などが考慮された結果であることを指摘している。

したがって、血友病医療が今日直面している問題の1つは、血友病専門家の役割を見直し、この専門分野に関する若い医師の関心を取り戻す必要があることである。血友病専門家の役割の中で、見直すべきものとして次の事項が挙げられた——①専門的トレーニングの提供と育成、②人材の発掘、③役割の範囲、④最良の血友病医療を提供するための診療内容の範囲。

現時点において欧州では、血友病や止血、血栓症という分野の専門的資格・免許というものは無い。医師として登録するための条件は欧州国家間で異なり、一般診療医としての免許取得後、6～12か月間の専門分野における研修などが含まれている(内科学や血液学、小児科学、麻酔科学、さらに婦人科など)。止血および血栓症という分野に対する関心を喚起し、これらの分野の魅力を理解してもらうための第一ステップとして、専門的技術・知識の習得という観点から、両分野におけるトレーニングプログラムおよび(または)特別の資格制度を整えることが極めて有益であるという点で意見が一致した。トレーニングおよび(または)資格制度を促進し、こ

れらの重要性に関する認識が欧州全域で高まれば、他の専門分野では既に一般的になっている専門家間の情報交換や交流がこれらの分野でも活発になるであろう。

また、若い医師らは、血液凝固異常症という分野を比較的狭い領域として認識していることも考えられ、これは特に、ケアする血友病患者が少ない施設でいえることかもしれない。したがって、役割の範囲をより魅力的なものとするために、役割の範囲を血友病という1つの領域を越えて、例えば血栓性疾患などが含まれるよう拡大することも重要な目標と考えられる。

欧州の各地域には血友病患者に医療を提供するための様々な仕組みがあり、ほとんどの場合は大規模な総合施設(以降の「総合施設」は血友病診療を提供できる総合施設とする)と小規模施設が混在した形で提供されている。総合施設は、血友病および他の遺伝性血液凝固異常症の集学的診療を提供することが可能であるとともに、患者および医療従事者の教育や研究活動を含めて様々な活動を展開することができる。さらに、総合施設では受診患者数が多いため、稀な事象や治療困難な患者に対する対処経験を蓄積することができる。総合施設に焦点を当てることにより、血友病のように集学的治療アプローチが必要とされる他の遺伝性疾患[例えば、サラセミア症候群や鎌状赤血球性貧血]の領域まで若い医師らの視野を広げることが可能であると考えられる。また、血友病医療の提供については各国家単位でレビューされるため、大規模な総合施設とより非専門的な小規模施設との相互交流は将来発展すると考えられ、また、今回の会合に出席した専門家グループもこのような関係の推進を強く支持している。

したがって、大規模施設と小規模施設との間の協力・協調関係(自転車の車輪に譬えれば、ハブとスポークとの関係)の強化が推奨され、この方針は提供される血友病医療をより調和のとれたものとするうえで有益であるのみならず、前述した役割の範囲の拡大(止血領域+血栓症領域)という設定において若い医師に対するトレーニングの提供と専門技術・知識の伝授を実現するうえでより大きな可能性をもたらすものである。

「次世代を担う血友病専門家の育成」に関するコンセンサス勧告

- ① 止血および血栓症に関する承認された教育プログラムおよび（または）資格制度は、専門家を育成するうえで有益である、
- ② 役割の範囲を拡大するべきである。例えば、血友病に加えて、血栓性疾患や、集学的アプローチが要求される他の慢性血液疾患を含める、
- ③ 大規模施設と小規模施設との間の協力・協調関係を促進するべきである。これは特に、専門性の低い施設がこのような関係を通じて診療内容の拡大や技術を習得できる場合に重要である。

血友病医療の安全性を脅かす新興病原体リスクの低減

血友病患者は血液製剤に依存しているため、血液感染性病原体への感染リスクが高い。我々は HIV の蔓延という過去の暗澹たる経験から、このような惨事を二度と繰り返さないために、継続的監視がいかに重要であるかを学んだ。

今日における血漿由来凝固因子製剤の製造工程には優良な供血者選択法や供血者検査法、およびウイルス不活化・除去工程が導入されており、実際これらは、血友病におけるウイルス感染リスクを著明に低下させた。現在では血漿由来凝固因子製剤を介した HIV、A 型肝炎ウイルス (HAV)、B 型肝炎ウイルス (HBV) そして HCV の感染リスクは極めて低く、ヒトパルボウイルス B19 の感染リスクも有意に低下した。一方、輸血による変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) の感染が報告されている⁽²⁾。血友病患者におけるリスクは低いようであるが、その数値化は未だ困難な状況である。

しかし、血液感染性病原体の出現は再出現を含めて続いており、未知の病原体が血液製剤を介して感染するリスクはなお存在する。これらのウイルスには次のものが含まれる — ① 新たに発見されたウイルス: G 型肝炎ウイルス (GB ウイルスとも呼ばれる)、TT ウイルス (TTV) および TTV 様ミニウイルス、② 輸血において特に問題にはならないと考慮され、現在スクリーニングされていない既存のウイルス: エンテロウイルスなど、③ 感染が広がっている、ある

いは新規に出現しているウイルス: 西ナイルウイルス、重症急性呼吸器症候群 (SARS)、鳥インフルエンザウイルス。新興ウイルスによりどれだけのリスクがもたらされるかは、供血者集団における感染頻度とそれらの疾患との関連性、不活化処理に対する抵抗性、およびスクリーニングのための有効な検査法があるか否かによって決まる。

今後、凝固因子製剤の製造業者にとって鍵となってくるのは、血漿由来製剤への依存を減らし、感染リスクをさらに抑制する組換え技術と、ヒト・動物蛋白質の添加を極力抑えた蛋白質製造技術の確立であろう。これらすべての凝固因子製剤に今後要求されることは、確かな安全性と有効性および広く一般に使用可能であるという要素である。

血液感染性病原体に関連するリスクの早期特定、およびインヒビター発現頻度や凝固因子製剤の長期的安全性などの監視については、今後欧州において効果的なモニタリング戦略を構築することによって最良の結果が得られると考えられる。したがって、欧州連合 (EU) への新たな加盟国を含め、既存の監視システムを補完していく確固たる欧州監視プログラムの確立が強く推奨される。欧州の血友病医療組織と公衆衛生機関を巻き込み、施設を前線の見張り役とした横断的統括体制の確立と、必要とされる資金の検討を急ぐべきである。

「血友病医療の安全性を脅かす新興病原体リスクの低減」に関するコンセンサス勧告

- ① 以前と比べて血漿由来凝固因子製剤の安全性は遥かに高くなっているが、血液感染性病原体の感染リスクは依然として存在するため、遺伝子組換え型凝固因子製剤へのアクセスをより容易にするとともに、供給を増やしていくべきである、
- ② 凝固因子製剤の製造業者に要求されることは、ヒト・動物蛋白質の使用を最小限に抑えた凝固因子製剤を開発することである、
- ③ 新興病原体がもたらすリスクおよび治療薬の長期的安全性を監視するための欧州監視システムを構築するべきである。

経済的有効資源が限られた状況下における血友病医療の提供

以前に比べてより有効で安全な治療法が確立されたことにより、血友病患者の平均余命そしてQOLは著明に向上した。血友病は複雑な疾患であり、治療には集学的アプローチが要求されるため、治療コストに加えて有意な経済的・人的資源が必要とされる。費用対効果についてより厳格な今日の時代の中、血友病医療を提供するために必要とされる資金を確保することは、我々にとってますます重要な課題の1つになりつつある。

資金を確保するうえでまず必要とされることは、血友病患者の至適治療法を方向づける十分に質の高い臨床エビデンスを提示することである。治療アプローチの臨床的有効性が明らかになった時点で、そのアプローチに伴うコストを算定するとともに、費用対効果を評価する。これまでのところ、血友病患者の至適治療法の裏づけとなる臨床エビデンスは未だ十分には確立されていないため、これらの成績が必ず受け入れられるとは限らない。例えば、重症血友病においては定期補充療法（予防投与療法）が出血時投与療法に比べて優れていることは広く認識されている。しかし、一部の公衆衛生局は、これを支持するエビデンスはさらなる支出を正当化するうえで未だ十分なものとは考慮していない⁽³⁾。

血友病関連の臨床試験は、そのほとんどが治療法の短期的比較か、抗ウイルス薬の試験であり、出血を予防するための予防的治療やインヒビター症例の治療法などの至適治療法の定義づけに関するより多くの研究が必要とされている。したがって、既存の臨床エビデンスをレビューし、明らかに必要とされている要素を特定し、至適血友病治療の基本原則に合致するものとする必要がある。欧州の各地域における現在の医療体制が多様であることを認識しながら、最善の医療レベルを維持するとともに、さらなる向上を目指すことが重要である。治療の標準を定義し、それらが実際に導入されない限り、血友病の医療経済学的評価は誤った方向に導かれる可能性があるため、国家規模および欧州全体の治療ガイドラインの確立が有益と考えられる。

予算の配分を決定するうえで基礎となる医療経済

学的評価を実施する場合には、単に異なる疾患の治療コストと直接的に比較するのではなく、医療資源を公平に割り当てることにも注意が払われるべきである。血友病のような稀で治療コストの高い疾患を有する患者は、より有病率が高く治療コストの低い疾患を有する患者と同等に治療を受ける権利がある。インヒビターを有する患者を対象に最近イタリアで実施された研究では、患者1人当たりの治療コストは18,000ユーロ/月であることが示されている⁽⁴⁾。しかし、このコストをインヒビターを有する血友病患者の頻度を考慮して算出した場合、これらすべての患者の治療に必要とされるコストは、イタリア国民1人当たりわずか0.7ユーロ/年であった。

血友病医療従事者に課せられたもう1つの役割は、医療予算の割り当てに関してより競争的になりつつある今日の状況において、血友病コミュニティを代表する者として議会または行政へ働きかけること（すなわちロビー活動）である。血友病コミュニティが抱えている重要な問題に関する一般の、そして医療界全体における認知度は、財源の割り当てや基金設立に関する公的意思決定に大きく影響するため、これらが広く認知されるよう働きかけるべきである。また、血友病患者を代表するグループと積極的に協力し合うべきである。

「経済的有効資源が限られた状況下における血友病医療の提供」に関するコンセンサス勧告

- ① 血友病医療の向上を実現するために、既存の情報を最大限に活用するべきである。
- ② 種々の情報、臨床エビデンス、技術を収集・交換することを目的とした欧州血友病医療従事者のネットワークを確立し、血友病の至適治療法の裏づけとなる強いエビデンスを固めるべきである。
- ③ 各国において血友病医療の基本原則を統一していく努力が必要であり、これは国家規模のガイドラインを策定するための基礎となり得る。将来的には、欧州全域のガイドラインの策定を目標とするべきである。
- ④ 将来の財源の割り当てや基金設立に関する公的意思決定に肯定的な影響を与えるため、そして

最良の治療を患者がいつでも受けられる環境を確実にするために、血友病医療において現在鍵となっている問題について公に、そして医療界全体に広く認識してもらえよう強く働きかけていく必要がある。

結 語

今回の会合では、多岐にわたる専門家らが集い、血友病医療が現在直面している問題についてレビューし、一連のコンセンサス勧告で合意がみられた。これらの勧告は、今後の血友病医療の向上へ向けた一致協力体制の基礎を形成するであろう。この専門家グループは今回のコンセンサス勧告に従って、今後具体的な活動を展開する予定である。これらの活動は、これまでに述べてきた血友病医療が現在直面している重要な問題について公に働きかけていくうえで大きな役割を果たすとともに、我々が今後も最良の治療を患者に提供し続けられることを確実にするであろう。

Working committee

Haemophilia experts

Christopher A. Ludlam (Co-Chairman), Royal Infirmary, Edinburgh, UK; Pier M. Mannucci (Co-Chairman), University of Milan, Milan, Italy; Carmen Altisent Roca, Hospital Valle Hebron, Barcelona, Spain; Jan Astermark, Malmö University Hospital, Malmö, Sweden; Günter Auerswald, Klinikum Bremen-Mitte, Bremen, Germany; Manuel Garcia Barrios, Hospital General Carlos Haya, Málaga, Spain; Antonio Chistolini, Policlinico Umberto I, Rome, Italy; Gerard Dolan, University Hospital, Nottingham, UK; Alessandro Gringeri, University of Milan, Milan, Italy; Cédric Hermans, Clinique Universitaires Saint-Luc, Brussels, Belgium; Yves Laurian, Hôpital Jean Verdier, Bondy, France; Rafael Parra Lopez, Hospital Valle Hebron, Barcelona, Spain; Kathelijne Peerlinck, University of Leu-

ven, Leuven, Belgium; Hartmut Pollmann, Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde, Münster, Germany; Bruce Ritchie, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada; Angiola Rocino, San Giovanni Bosco Hospital, Naples, Italy; Wolfgang Schramm, Klinikum der Universität München, Munich, Germany; Annarita Tagliaferri, Azienda Ospedaliero, Parma, Italy; Angela E. Thomas, Royal Hospital of Sick Children, Edinburgh, UK; Ana Villar, Hospital La Paz, Madrid, Spain; Mario von Depka, Universität Hannover, Hannover, Germany.

Infectious disease experts

William G. Powderly (Co-Chairman), University College Dublin, Dublin, Ireland; Franz X. Heinz, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; Thomas Kreil, Baxter BioScience, Vienna, Austria; Hans A. Kretzschmar, University of Munich, Munich, Germany; Peter Simmonds, University of Edinburgh, Edinburgh, Scotland; Vicente Soriano, Hospital Carlos III, Madrid, Spain.

Epidemiology, pharmacoeconomics and public policy experts

Paul Lambden, Howden Insurance Brokers, London, UK; Lorenzo A. Mantovani, University of Naples, Naples, Italy; George Schmid, World Health Organization, Geneva, Switzerland.

The Consensus Conference was supported by a grant from Baxter.

References

- 1 Mannucci PM, Roberts HR. Uncertain times for research on haemophilia and allied disorders. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 423.
- 2 Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RS *et al.* Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet* 2004; 363: 417–21.
- 3 Bolton-Maggs PH. Haemophilia – paucity of evidence, ways forward? *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14 (Suppl. 1): S7–S9.
- 4 Gringeri A, Mantovani LG, Scalone L, Mannucci PM, COCIS Study Group. Cost of care and quality of life for patients with hemophilia complicated by inhibitors: the COCIS Study Group. *Blood* 2003; 102: 2358–63.