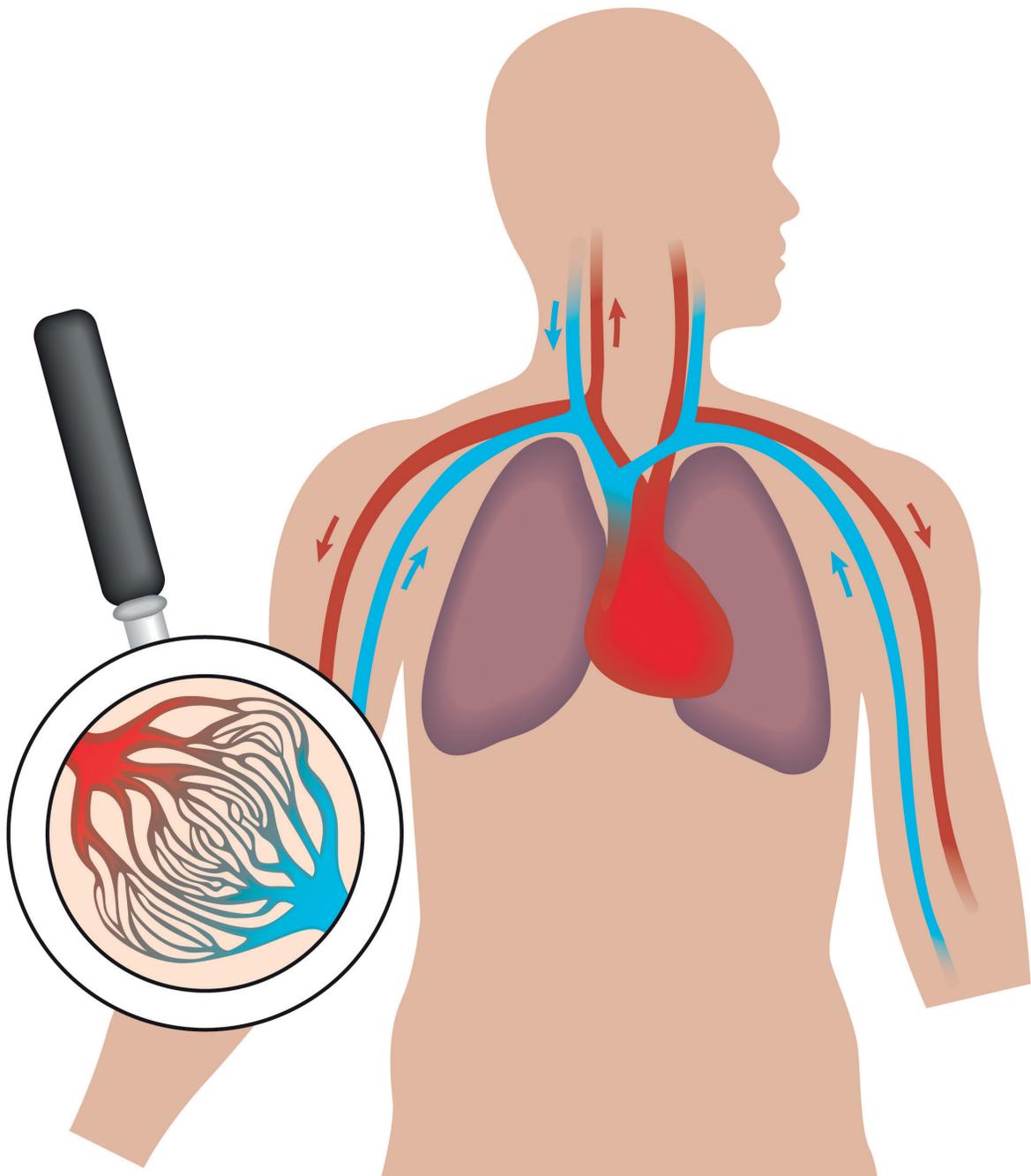




絵でわかる血友病

教師用指導書



世界血友病連盟

世界血友病連盟 発行
© World Federation of Hemophilia 2008年

世界血友病連盟(WFH)は、非営利の血友病団体に対し、教育目的でWFH出版物を再配布することを推奨しています。本刊行物の再印刷、再配布、翻訳を希望される方は、下記広報部までご連絡ください。

本刊行物のPDFファイルは世界血友病連盟のホームページwww.wfh.orgでご覧いただけます。追加の印刷版につきましては、下記にご連絡ください。

世界血友病連盟

1425 René Lévesque Boulevard West, Suite 1010
Montréal, Québec H3G 1T7
CANADA
Tel.: (514) 875-7944
Fax: (514) 875-8916
E-mail: wfh@wfh.org
Internet: www.wfh.org

『絵でわかる血友病 教師用指導書』は血友病の治療と管理に関する一般的な情報を提供することを目的としています。世界血友病連盟は特定の治療用製剤または製造会社を推奨しておらず、製品名の引用はWFHの推薦を意味するものではありません。また、世界血友病連盟は医療行為を行なっておらず、いかなる状況においても、特定の個人に対して、特定の治療法を推奨することはありません。

謝辞

『絵でわかる血友病 教師用指導書』は世界中のWFHのボランティアの方々により作成されました。ガイドの作成に貢献してくださった下記の方々に深く感謝申し上げます。
(敬称略)Lara Oyesiku, Els Haan, Cathy Turner, Frederica Cassis, David Page, Kathy Mulder, 校閲WFH看護師委員会、インヒビター作業グループ

目次

はじめに: 血友病について教える.....	1
患者教育の基本的原理とアプローチ.....	1
『絵でわかる血友病』を教育ツールとして使う.....	2
患者教育の指導のヒント.....	3
教具の開発と使用.....	6
評価活動.....	7
第1部: 血友病の紹介.....	9
血液凝固のプロセス.....	9
遺伝形式と診断.....	10
遺伝カウンセリングと妊娠・出産.....	11
小テスト.....	15
第2部: 出血の評価と管理.....	17
血友病に共通の兆候.....	17
関節内や筋肉内出血の評価.....	17
小テスト.....	21
第3部: 出血の対処.....	23
関節・筋肉内出血の管理.....	23
凝固因子製剤と用法オプション.....	25
血友病治療に伴う合併症.....	29
インヒビターの発症.....	29
輸血感染症.....	33
小テスト.....	35
第4部: 健康維持と出血予防.....	37
健康的な生活習慣.....	37
健康を維持するためにできること.....	37
小テスト.....	40
付録.....	41
『絵でわかる血友病』小テスト.....	41
『絵でわかる血友病』小テスト回答.....	43
用語集.....	45
参考文献.....	50

はじめに：血友病について教える

患者教育の基本原則とアプローチ

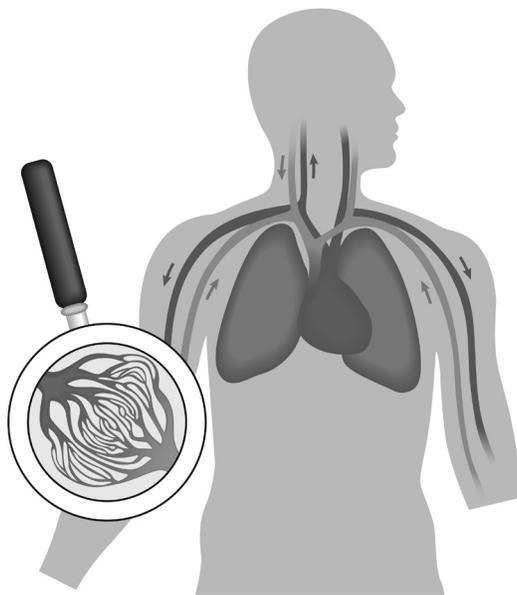
患者教育を行うことは患者の身体面、知識面、情緒面の総合的成長に大きく貢献してくれます。医療従事者は、情報や資料を患者と効果的に共有するために自分の専門分野(看護学、理学療法、カウンセリング等)において包括的知識をもつ必要があります。

血友病医療はチームとして取り組むべきものです。教育者は血友病患者に医療面やメンタル面の問題に対する対処法を教え、慢性疾患と上手につきあう方法を教えますが、同時に患者からも教わるが多いことを忘れてはいけません。

血友病患者は疾患を抱えて生きるとはどういうことかを教育者に伝えることが大切です。一方、教育者のほうは血友病患者に対して、疾患や疾患が生活に及ぼす影響等について情報提供しなければなりません。患者は自己注射を始めとして、製剤の輸注を含めた出血時の応急処置や、鎮痛剤による痛みのコントロール、さらには関節可動性の維持を目的として、エクササイズ等の指導や訓練を必要とします。それらを学ぶ過程において、慢性疾患であることを受け入れ、家庭や職場において充実した人生を送れることを目指します。家族や友人や職場の同僚は血友病患者と教育者の双方から疾患についての情報を得て、必要に応じた支援を提供できると理想的といえます。

教育者は患者と十分なコミュニケーションを持ち、協働的な学習プロセスを通して、ノウハウや知識を患者や他の医療従事者と共有することが出来るとよいでしょう。

より効果的に学ぶためには、学習スタイルや成人と子供の学習法の違い、患者教育の理論と実践などに関する資料を参考にするとよいでしょう。本指導書巻末に患者教育の参考文献を掲載しました。参考にさせていただければと思います。



『絵でわかる血友病』を教育ツールとして使う

『絵でわかる血友病』はイラスト入りでわかりやすく書かれており、初学者が、血友病の基礎知識を学ぶのに最適です。

『絵でわかる血友病』には2つの目標があります。

- 血友病と、それに伴う合併症の管理など、血友病について患者に説明するのに役立つ重要な情報を医療従事者に提供する。
- 学習者(患者、血友病を勉強中の医療従事者)に血友病治療の主なポイントを教えて、血友病の知識と理解を広げる。

教育者の目標

- 患者は医療面、情操面、知識面等、様々な問題を有しており、それらに対して、総合的に取り組むこと。
- 患者の人となりを知る。実際に血友病と共に生きている患者の経験を聞くことによって、その人がどんな人なのかを理解するようにする。
- 情報は患者の知識レベルに応じて段階的に提供し、患者が消化不良を起こさないようにする。
- 患者の友人や家族、職場の同僚など、回りの人にも、この疾患について知ってもらうように指導する。例:「生まれつき血液を固める因子のひとつが少ないため、怪我をしたりして出血すると、普通の人と比べて、なかなか止まりません。関節などに内出血を起こすと、出血が収まるまで仕事やスポーツが出来なくなることもあります。」
- 患者に自分の症状を冷静に判断して、自己管理することの重要性を認識させる。血友病患者は下記のことができるようにすることが大切である。
 - 出血をなるべく早く気付けるようになる。
 - 出血に対し、どう対応するかを判断できるようにする。製剤投与が必要な出血なのか、病院へ行かなければならない出血なのかを判断できるようにする。
 - RICE(Rest:安静, Ice:冷やす, Compression:圧迫, Elevation: 挙上)を活用する。
 - 自分に合った休息と運動のバランスを知る。
- 可能な範囲内で体を動かす喜びを知り、適切なゲームやスポーツに参加したり、身体を鍛えるために運動や理学療法を利用したりする。
- 患者の家族を元気づける。医師、看護師、ソーシャルワーカー、理学療法士などの医療スタッフの他、患者会、さらには世界血友病連盟などが支援を提供している。
- 血友病ケアの本質を理解する。患者とその家族に共感し、他の医療従事者たちと共に患者や家族を支援することが重要。

血友病患者の目標

- 血友病が自分の人生にどう影響しているのかを学ぶ。出血の原因となる行動や、予防行動の取り方。出血した場合にはどう治療するのかなどを知る。
- 自分独自の経験を他人と共有する。家族や医療チームは、患者が血友病と共に生きる上でのパートナーである。パートナーと経験を共有することにより、自分自身をよく知ってもらう。

- 患者としての権利と責任：
 - 自分が得られる最高の医療ケアを要求する権利
 - 血友病についてより詳しく学び、さらに自分の経験を周囲と分かち合うことで家族や医療者の正しい理解を得られるようにする責任。

患者教育の指導のヒント

血友病センターで患者教育をする場合も、血友病患者を世話する家族や介護者に指導する場合も、次のヒントが役に立ちます。

指導の準備

- セッションの長さにかかわらず、総合目標と具体的目標を決める。これによりセッションの焦点が絞られ、学習者がトピックに集中できるようになります。また、そうすることで、新しい情報を記憶する能力も向上します。

例：セッション終了時まで、学習者が学ぶべきこと。

- 血液が体内をどのように循環するか説明できる。
- どのように出血が始まり、止血するのかをドミノゲームを使い表現し説明できる。
- 血友病患者はどのようにして血が止まりにくいかを、ドミノゲームを使って表現し説明できる。
- 「教育者中心」ではなく「学習者中心」のセッションづくり：教育者が一方的に話さないようにする。学習者に質問して、その日のトピックについて知っていることを話してもらい、新しい情報を吸収するのに役立つアクティビティなどをする。さらに反復確認することで、学習者が授業に積極的に参加できるようにする。
- すべてのレッスンプランや教材教具などを効率的に利用するため、道具箱を用意する。

学習者の記憶力（学習法による記憶効率の違い）

読んだ内容の10%	見聞きした内容の50%
聞いた内容の26%	発言した内容の70%
見た内容の30%	アクティビティ中発言した内容の90%

効果的な指導

- 印刷された教材を配布する。
- 平易な言葉を使う。
- ゆっくりと話す。
- 指示を大きな声で読みあげる。
- 指示を書き出す。
- 過度の情報を与えて学習者を萎縮させないように注意し、理解度を確認する。
- 難しい言葉や概念の説明は例を挙げる。

- 医学用語は一貫すること。「高血圧」と「高血圧症」など2種類の同意語を交互に使うことを避ける。
- 家庭ではどのように指示を守るのか患者に尋ねる。
- 家族が議論に参加してほしいのかどうか患者に尋ねる。
- 患者に情報を復唱してもらう。(復唱)
- 患者向け資料の重要ポイントにアンダーラインを引く。
- アシスタントなどに、復習の手助けをしてもらう。
- 絵を用いて視覚的に学習する。
- 模型等を使用して説明する。
- 理解し、遵守しているかを確認しながら進める。

自由回答形式の質問をする。

自由回答形式の質問は患者のニーズ、能力、健康に対する考え、理解度などを確認する最も良い方法です。「わかりましたか?」のように「はい」や「いいえ」で答えられる質問を避け、代わりに下記のような理解度を示す自由回答形式の質問をします。学習者に考えて回答する時間を与えることを忘れないようにします。

例:

- どんな質問がありますか?
- _____(血友病、エクササイズ等)を考える時、どんなイメージまたは言葉を思い浮かべますか?
- このページで重要なことはなんでしたか(主題)?
- このイラストはあなたになにをしようとするようにと伝えてありますか?
- あなたがエクササイズのプログラムを開始するにあたって、どんな問題があると思いますか?
- _____に関しては、ご家族にとって何が最大の問題になりますか?
- もし_____だとしたらあなたはこうすると思いますか?
- ものごとを変えていくとすれば、あなたは何を最初に変えたいと思いますか?(推奨するアクションの一覧表を作成しておき、学習者が選択できるように示す。)
- もしあなたが_____をした場合(この薬物療法を行なう、この理学療法を行なう等)、どんなことが起きてほしくないと思いますか?
- あなたは_____ (血友病、痛み等)の原因はなんだと思いますか?
- あなたにとって、なぜ_____は(健康に関する考え、エクササイズ、食習慣等)は重要なのですか?
- あなたはこの_____ (製剤/エクササイズ)を毎日どのくらい_____ (使う/する)ことが必要ですか?
- _____これを行なえる自信を1~10の数字で表してください。10が絶対に自信があるとすればどの程度ですか?(自己注射、理学療法の運動等の具体的な行動。もし、回答が7以下の場合は、学習者に確実に成功するように目標自体を見直すように求める。)

教育者に対する一般的なアドバイス

- 患者が血友病と告知されたら、教育者は患者を支え事実を受け入れるための時間を作るようにします。気持ちを素直に表現するように促したり、これから先の人生を生きるに当たり、血友病治療センターには患者や家族をサポートする心理学者やソーシャルワーカーがいることを伝え、少しでも安心感を与えるようにする。そのようなサービスがない場合でも、多くのセンターでは病院の関連部門やコミュニティー団体などを通して、心理的サポートを利用することができることを伝える。
- 血友病等の疾患をもつ患者の体験には類似した点もあるが、基本的に各患者は皆異なり、多様性に富んでいると患者に理解してもらおう。また患者家族の独自性を尊重し、「このように考えるべきだ」という先入観を押しつけてはいけない。
- 患者や家族が、疾患に関してできるだけ多く学べるように支援する。平易な言葉で話すことにより、時間はかかるが、最終的に血友病を受け入れやすくなり、また、適切な医療や心理療法を受けるのはどのタイミングがよいかということ判断できるようになる。
- 患者の両親が、子供を日常生活で積極的に活動させることと、不要なリスクを冒さないこととの間のバランスを見つめられるように支援する。両親が子供を過保護にしないようにする。。
- 幼児期には、並行感覚を養い「目と手の協調関係」発達を促す活動などを通し、身体各部に協調運動や反射運動を刺激するように指導する。監視下で血友病の子供に様々な活動をするように促すことで、早い時期から自信を身に付けることができ、身体意識の発達にも役立つ。
- 血友病の子供は、他の子供よりも早い時期から、注射針に対する恐怖や、痛みや怒り等の感情に対処しなくてはならないので、それに対する心の準備を手伝う。両親に対しても、血友病を受け入れることを手伝い、親自身や子供のために落ち着いた環境を作りだすため支援を行う。
- 歯科治療や外科処置などには予防的なアプローチをとるよう勧める。何か必要な処置があれば両親から子供に、わかりやすい言葉で慎重に説明する必要がある。痛みや合併症等に関しては本当のことを話すようにしなければならない。
- 血友病の子供には、血友病を持たない子供と同様のニーズがあり、同様の認知発達過程を経ることを両親に認識してもらおう。特定の行動(例:かんしゃく)は子供の発達上よくあることであり、決して血友病によるものではないと留意してもらおう。
- 「燃え尽き症候群」になりえることについて、家族に認識してもらい、ストレスが過剰になる時や、いつどこに助けを求めべきなのかを知ってもらおう。血友病団体やサポートグループ(定期的に集合するセルフヘルプやグループセラピー活動)等に参加して、知識やネットワークを共有し、ストレスを軽減するように勧める。
- 血友病を本当に理解することは段階的な学習プロセスが必要であることを家族に知ってもらおう。そしてそれに関して、心理社会療法の専門スタッフや血友病団体から多くの支援が受けられることを両親に伝える。最初のミーティングのフォローとして、実際に支援が得られている感覚を家族に持ってもらうために、連絡先について情報を提供する。
- 実害がない限り、既存の文化的信条や価値観を変えずに、患者や家族の健康行動をより良くしていくように試みる。

教材の開発と使用

OHP、ビデオ、音声テープ、小冊子等の教育補助具は教育目標を達成するのに役立ちますが、高価な教材をたくさん購入する必要はありません。自宅や治療センターにある雑誌や本、おもちゃやその他の物を利用すれば、十分な場合がほとんどです。

視覚に訴える教材は特に有効なツールです。例えば『絵でわかる血友病』の18ページ、19ページのイラストは、指導のポイントを理解してもらうために、ストーリーボード(紙芝居のようなポスター)や漫画にして利用できます。またそれぞれの絵に付けた番号など隠しておき、学習者に順番通りに並べ替えてもらい、ストーリーを作ってもらうことも有効です。

一般的なガイドライン

- ただ読んでもらうだけではなく、コミュニケーションを取りながら、効果的に使いましょう。
- 教材が患者や状況に適切なのか検討する。定めた学習目標に沿って進展を促すものであるのかを確認する。
- 青少年や大人であれば、なぜその教材を使用するのか説明する。患者にあった追加的情報が含まれている、話のキーポイントを復習するのに役立つものであるなど。
- 単に自分で読むようにと持ち帰させるのではなく、説明を加えることにより理解しやすくする。
- 特に重要なセクションや、前に見てもらったことがあるスキルを実施するヒント等も指摘する。
- 学習者が家庭で復習するにはどのようにしたらよいのか具体的に示す。

幼児や子供の指導

- 本や雑誌から漫画や絵を探してみたり、自分で簡単なイラストを描いて、それを段ボールや木片に貼り付けてドリル用フラッシュカードを作成する。
- 『絵でわかる血友病』のイラストや見出しをコピーして、見出しに子供の名前を使うなど個人向けにする。字の読める子供であれば、見出しと絵を切り取って、バラバラにし、それぞれに合致する物を選ばせる。
- 『絵でわかる血友病』で今日の学習に関連するページの白黒コピーを作り、その話しをしながら、色を塗ってもらう。その後、色が塗られた箇所について何を覚えたのか確認する。
- 子供の注意を惹きつけるため、血友病の様々な特徴に関するイラストや、フラッシュカードを作成し、それらを用いて子供にストーリーを作ってもらう。子供の体験に合わせてフラッシュカード学習をアレンジすることが大切。
- 自宅にある絵本や図書館から借りてきた絵本を使用する。本の登場人物を子供の血友病に関連した登場人物に置き変えて話を作ってみる。
- 複雑な概念を単純なイメージに置き換えて理解するように試みる。例えば血栓が形成されないという概念を示すために、水と流れを止める栓などに例えて簡単な絵を描く。または、血液細胞の活動を魚に例えて、水槽にいる小さな魚たちが治療前後にどう違うかを説明する。欠損因子に幼児が覚えやすいような名前をつける。幼児が良い関連性を見つけることができる物であれば、それを使って説明し、幼児にわかりやすくする。
- 応急処置の手順を示したフラッシュカードを作成する。自分で正しい順序に並べる作業を通して、1人である時に出血が起きたような場合には、自分で何をどうするべきかわかるようになる。

- 通院、注射など恐怖感を持つ可能性のある状況を簡単なイラストやフラッシュカード、また人形や指人形等を使い「リハーサル」をする。そうすることで、本人が理解できるような簡単な言葉を使い、過程をわかりやすく説明する。質問には正直に答える。
- 新しい医療処置を受ける際に、見たり聞いたり感じたりすることを、患者である子供が理解できるように具体的に説明する。特に幼い子供の場合はどこにどのような刺激があるのかを説明しながら、それに対応する目や耳や鼻や手などを自分で指さしてみるなどをさせてみる。
- 様々な学習ツールを使用し、年齢に合った言葉を用いて指導する。大人にも子供にも視覚に訴える写真、絵、漫画、ゲーム等を使用する。学習内容を理解したかどうか確認するため、学んだことを教育者の前で学習者に復唱してもらう。
- 復習の時には役割交替し、子供が先生に、先生が生徒になってみる。白衣やクリップボードなどの小道具を使って、子供が先生のまねができるようにする。

10代の青少年への指導

- 要点ごとに話を進めるのに『絵でわかる血友病』の画像を使用する。イラストは患者教育用ツールとして役立つ。
- イラストを使いながら関係する問題を詳述し、もっともよいと思う解決法を選択してもらう。また、その選択理由を尋ね、その他の解決法についても話し合う。
- 『絵でわかる血友病』の各章を一緒に読んだ後、章末の復習小テストを使用して内容の理解度と記憶度をテストする。
- 思春期は反抗期でもあり、自分の可能性に挑戦したがる時であることにも留意する。そのような子には正直かつ率直に接することが大切である。

評価活動

学習者がどの年齢でも『絵でわかる血友病』の各章やその他の教材で学んだ内容を思い出せるように、本書の付録41ページのような筆記または口頭テストを行なう。時間があれば、対話型の小テストの実施(下記の例を参照)を検討する。

本書の4部からなる復習用小テストは『絵でわかる血友病』を読みながらページごとに問題を解いていくこともできるし、各パート(パート1、2、3、4)を読み終えたところでセクションごとの学習内容のテストに使うこともできる。

質問ポケット

ポケットを11個つけたパネルを用意する。1つのポケットに「答え」と書き入れ、他のポケットには1から10までの番号をつける(大きな段ボールのパネルに封筒を貼ってポケットとして利用してもよい)。『絵でわかる血友病』の各章について10枚のカードに10の質問を書き、別のカードに回答を書く(カードは合計20枚になる)。質問カードを混ぜ、各ポケットに1枚ずつ入れる。回答カードを学習者に渡し、回答カードに対応する質問が入ったポケットに、それぞれ一枚ずつ入れさせる。学習者が本当に迷っている場合を除いて口を出さないのがポイントである。作業が終わったら各ポケットを確認し、質問と回答が一致しない場合は、カードを学習者に返し、学習者に一致する質問カードを探してもらう。記憶の定着のために、この作業を反復する。学習者にはより速く行なうように促したり、2つのチームに分かれて競争してもらったりして、変化をつけることも大切である。

- **文字が読めない学習者のために:**文字を読めない学習者には、『絵でわかる血友病』の絵をコピーして、各ポケットに入れる。学習者にポケットを選んでもらい、絵を取り出す。そして教育者がそれについて質問したり、または学習者たちがお互いに質問しあったり、答えてみたりする。
- **待合室で:**セッションで「質問ポケット板」を使っていない間は、「質問ポケット板」を待合室に置き、当事者や家族が自分たちでテストができるようにする。(正解を記した紙を折りたたんで「回答ポケット」に入れておく。)

三目並べ

フリップチャートか紙などに格子(升目)を描く。学習者たちを2つのチームに分ける。(個人セッションの場合は教育者と学習者がそれぞれ2つのチームに分かれる)2チームのうち、どちらが「X」チームでどちらが「O」チームかを決める。チームのシンボルを縦、横、または斜めに3つ並べることが目標である。(イラスト参照)

O	X	O
X	O	X
O		X

チーム1に質問し、回答時間を30秒与える。正解の場合は、チームのメンバーが好きな升目を選びXを書き入れる。誤答の場合はチーム2が質問に答える。チーム2の答えが正解なら好きな升目を選びOを書き入れる。両チームとも誤答の場合は、ヒントを出して答えを導き出すが、升目には印をつけない。続けて次の質問に移る。

- **ヒント:**質問の回答は「正誤」選択でも、複数から選択でもよい。(例えば、3択で、学習者に答えを選んでもらう。)

分類整理ゲーム

紙袋や箱等、3つの入れ物に、分類やトピックをそれぞれに書く。入れ物ごとに5枚程度のカードを作成し、絵やキーワードなどをひとつずつ書き入れる。カードを混ぜて学習者に渡す。学習者にはできるだけ早く正しい分類の入れ物に入れるよう指示する。ゲームを2つのチームでの競争にする方法もある。学習者にはカードを1枚ずつ取り、走るか早く歩いてそれを教室の隅に置いた正しい入れ物に入れる。終わったら各チームが1つの入れ物を選び、カードや絵を使ってそのトピックに関する情報を他のチームに紹介し、説明する。

分類やトピックの例:

- 自己注射に必要なもの
- 出血時の応急処置法
- 健康を保つためにできること
- 血友病の基本的な情報

イラストつき『絵でわかる血友病』教育者用指導書を使用する

『絵でわかる血友病 教育者用指導書』はWFHの刊行物『絵でわかる血友病』を使用する教育者への参考資料として作成されました。『絵でわかる血友病』原本に同じイラストが使われている場合はこのシンボル  が併記されています。

例:

血友病に共通する兆候( 8ページ)

 = 『絵でわかる血友病』

『絵でわかる血友病 教育者用指導書』中にある太字の用語は、44～49ページの用語集で定義されています。

第1部：血友病の紹介

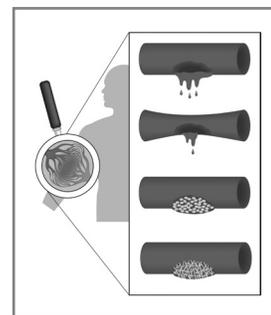
血友病患者の家族は、単に疾患について学ぶだけでなく、血友病がどのように遺伝するのか、また自国で可能な治療法などについて知ることが重要です。適切なケアを提供するためには、医療従事者も患者家族の状況を知っておく必要があります。

血液凝固のプロセス

血友病は出血性疾患であるため、血液のシステムについて理解することが重要です。

血液は体内をどのように循環するのですか？ (🩸 1ページ)

心臓は血液を身体に送り出します。血液は血管を通して体内を循環します。血管には大きな血管(動脈、静脈)と小さな血管(毛細血管)があります。



出血はどのように起こり、どのように止まるのですか？ (🩸 2ページ)

毛細血管が傷つき、血液が外に漏れる時に出血が始まります。毛細血管は血管の穴を小さくするために収縮します。次に血小片と呼ばれる血液細胞が穴を塞ぐために一次血栓を作ります。さらに、血漿中にある多くの凝固因子が一次血栓の上に血餅をつくるため協働します。これで血栓が丈夫になり、出血が止まります。

血友病患者が普通の人より止血に時間がかかるのはなぜですか？ (🩸 3ページ)

血友病では血液凝固第VIII, IX因子が少なかったり、働きが悪かったりします。そのため、血液中で十分な血餅を形成する事が出来ず、普通の人に比べて、止血に時間がかかります。血漿中には多くの血液凝固因子があり、各因子はローマ数字で表されます(第VII(7)因子、第VIII(8)因子、第IX(9)因子等)。

血友病はみな同じですか？ (🩸 4ページ)

血友病には2つのタイプがあります。血液凝固第VIII因子が低い血友病A、血液凝固第IX因子が低い血友病Bの2つです。

凝固因子の活性(働き)の程度により各血友病は軽症、中等症、重症に分かれます。

軽症
正常な凝固因子活性の
5~40%

- 外科手術後や重い外傷後に止血困難を認める
- 日常生活では出血症状が全くないこともある

中等症
正常な凝固因子活性の
1~5%未満

- 外傷、歯科処置の後で止血困難を認める
- 月に数回程度、関節内出血や筋肉内出血が見られるケースが多い

重症
正常な凝固因子活性の
1%未満

- 週に1,2回関節内出血や筋肉内出血が見られる
- 明確な理由なく出血することがある

血友病の診断はどのように行われますか？

血友病は、血液中の血液凝固第VIII因子または血液凝固第IX因子の働きの強さ(活性)を調べる血液凝固検査で診断します。血液凝固第VIII因子の低下は血友病Aで、血液凝固第IX因子の低下は血友病Bです。罹患率は血友病Aが1万人に1人、血友病Bは5万人に1人程度と考えられています。

血液凝固検査により保因者かどうかもある程度知ることが出来ます。保因者の方は正常値より因子レベルが低い事が多いですが、正常であることもあります。紛らわしいときの確定診断は遺伝子検査によりなされます。

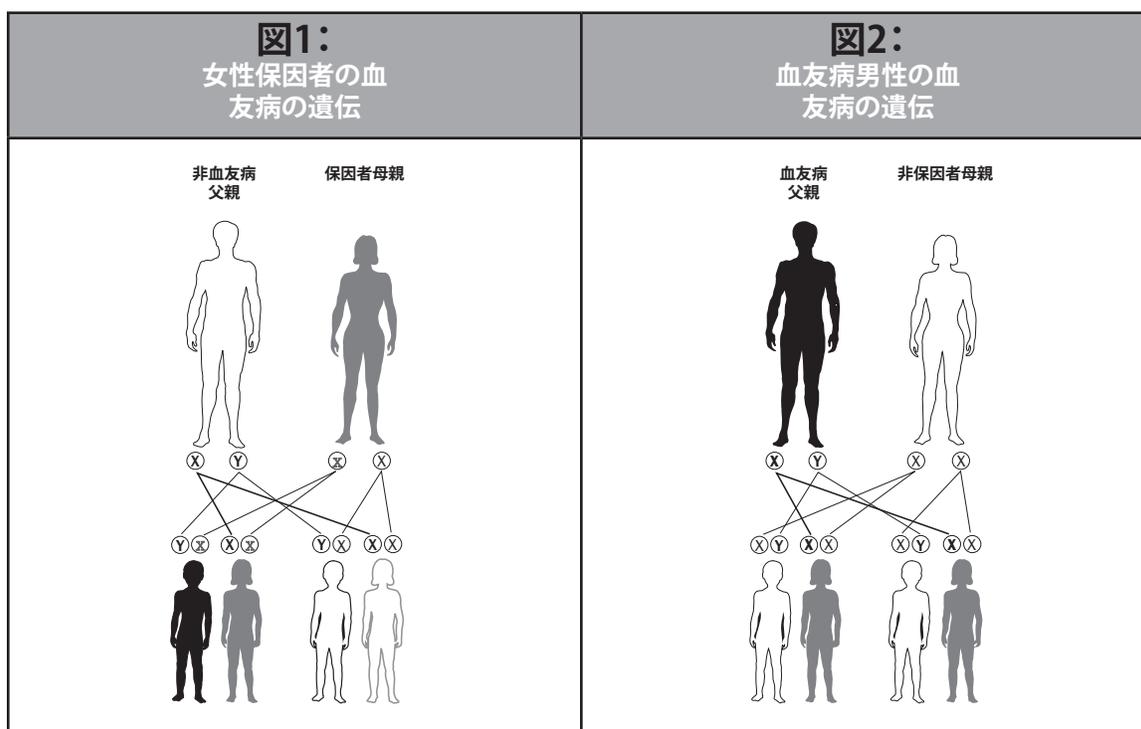
診断には血液凝固第X因子欠乏症、血液凝固第XI因子欠乏症、フォン・ヴィレブランド病等その他の出血性疾患である可能性を排除することが必要です。また家族歴と共に個人の既往歴を聴取することも重要です。

遺伝形式と診断

血友病の遺伝子をもって生まれた人は生涯血友病です。そして血友病は子孫に遺伝します。血友病患者は、血友病の遺伝形式をよく知ることが必須です。

血友病はどのように遺伝しますか？(🩸 6ページ)

血友病は性染色体劣性遺伝する出血性疾患で、通常は両親の遺伝子、特にX染色体を通じて受け継がれます。女性はX染色体2本をもって生まれますが、男性はX染色体1本、Y染色体1本をもって生まれます。正常なX染色体と血友病のX染色体を1本ずつもつ女性は保因者ですが、正常なX染色体が欠損遺伝子を補うため、血友病の症状がないことが多いのです。保因者女性は子供に血友病の遺伝子を承継する可能性があり、生まれる子供が男児ならば、血友病となる可能性は50%、女子なら母親と同様に保因者である可能性が50%あります。父親が血友病であり、母親が健常人の場合は、この疾患は男児には承継されませんが、女児は100%保因者となります(確定保因者)。



遺伝カウンセリングと妊娠・出産

(注意:この項には技術的、あるいは社会的背景から日本の現状にそぐわない箇所が多くあります。しかし、原著を尊重して原文どおりに翻訳記載しています。)

医療従事者は適切な遺伝カウンセリングを提供するため、血友病患者とその家族の遺伝に関する悩みを適切に把握する必要があります。その上で、適切な情報を提供し、自国で可能な治療オプションなどについて理解してもらうことが大切です。

遺伝カウンセリングとは何ですか？

遺伝カウンセリングとは、カップルが特定の遺伝病や疾患が子供に伝わる可能性を正しく理解し、後悔しないような選択を選択できるように情報を提供することです。遺伝カウンセラーは次のことを行います。

- 家族歴と医療記録の評価
- 検査結果の評価
- 遺伝子検査の必要性を評価
- カップルにどのような子供が、どのような確率で産まれるかを理解してもらい、納得のいく選択が出来るように説明する。

遺伝カウンセリングの一環として、カップルに自分たちの血友病に対する印象や認識を冷静に見つめてもらう必要があります。これは子供を作るかどうかの決定に大きな影響を与えます。特に、治療環境が整っており、血友病が致死的ではない国においては、血友病の子供が生まれる可能性があったとしても、自然妊娠することを選択することも一般的です。

血友病患者のカップルに可能なオプションは？

遺伝カウンセリングで、血友病患者のカップルは多くの選択肢を検討することができます。

- 血友病の息子、または保因者の娘をもつ可能性を知った上での自然妊娠。
- 自然妊娠でその後出生前診断を受ける。
- 提供卵子を使う生殖補助医療妊娠
- 着床前遺伝子診断(PGD)で生殖補助医療妊娠
- 精子洗浄(HIV陽性と陰性のカップル)
- 里子または養子をもらう。

血友病の息子、または保因者の娘を持つ可能性を知った上での自然妊娠

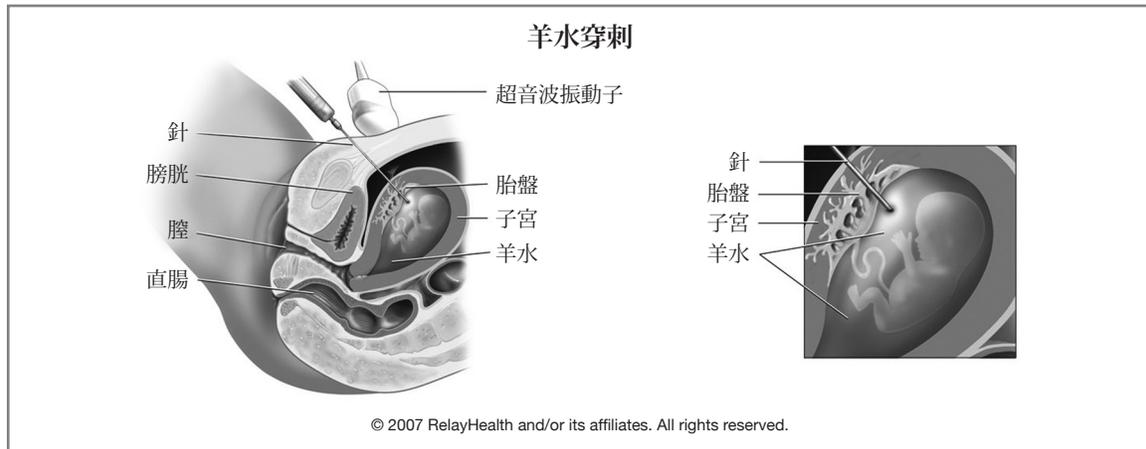
安全な凝固因子製剤による最先端の質が高い治療を受けられる国では、血友病は致死的ではなく、上手につきあっていくことが可能な疾患です。その結果、血友病の子供が生まれるリスクを受け入れ、自然妊娠を選択することが多く見られます。

自然妊娠でその後出生前診断検査を受ける

血友病患者のカップルは、胎児が血友病かどうか判断する出生前診断を受けることができます。センターによっては胎児が血友病と判明したら妊娠中絶を選択するという場合にのみ、この方法を提供します。検査の最終決定の前に、胎児ケアセンターを紹介され専門的な情報とカウンセリングを受けます。血友病の息子または保因者の娘を妊娠する可能性を理解することが大切です。妊娠中絶決定は非常に難しい選択です。多くの人が宗教的、倫理的、文化的理由により妊娠中絶を受け入れられません。出生前検査とその方法を次に説明します。

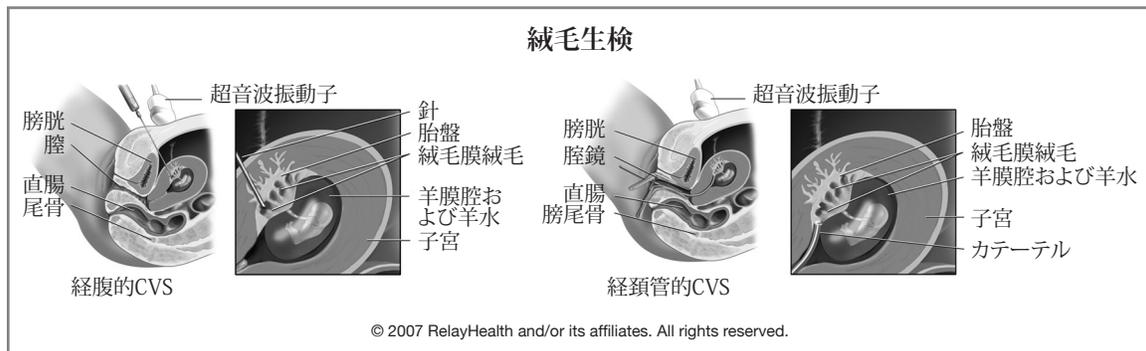
羊水穿刺:通常は妊娠15週目から18週目の間に、細い針を経腹または経膣により子宮に穿刺し、少量の羊水を採取します。経腹か経膣かは胎児の位置により決定されます。どちらのルートの場合も超音波ガイド下で行なわれます。

羊水には胎児の細胞が含まれているため、胎児の性別や、血友病などの特定の遺伝子の状況を検知する分析を行うことが可能です。羊水検査による流産率は、在胎月齢に基づく背景リスクより1%高くなります(妊娠の週数に基づく通常のリスクに1%のリスクが加わる)。



絨毛生検(CVS):局所麻酔および超音波ガイド下で、細い針を経腹または経膣により胎盤に穿刺して絨毛膜細胞を採取します。胎児と胎盤は同じ細胞から生じるため、胎盤細胞中に存在する染色体(遺伝子)は胎児の染色体(遺伝子)と同じものになります。

CVSは妊娠周期10週目から12週目の間に行われ、一般的に週数が早いほど流産の危険性が高いため、結果的にリスクは羊水穿刺よりも高くなります。CVSによる流産率は在胎月齢に基づく背景リスクより1%高くなります。血友病診断では、胎児の細胞を採取するCVSが選択されます。



胎児の性別識別:胎児の男女識別には、母体の血液か超音波検査の2つのどちらかの方法が使えます。

- **母体の血液からの性別判定:**妊娠7週目から11週目の間(最適なのは妊娠8週目)に母親から採血し、母親の血液中を循環している胎児の細胞により胎児の性別を判断します。
- 現在この方法は専門の一部の施設でのみ行なわれています。この方法では妊娠初期に胎児の性別を識別できる長所があります。これにより、侵襲的な方法であるCVSの必要がなく、妊娠10週目までに胎児の性別を判定し、血友病等のX染色体に関連した疾患の可能性も突き止めることができます。
- **超音波スキャン:**妊娠11週目頃からは超音波検査で胎児の性別を識別できます。

超音波方式での性別識別は妊娠中期まで実施できません。したがって、母体の血液による性別判定は完全ではなく、可能であれば超音波検査で胎児の性別を確認するのが良いでしょう。

医療的介入による妊娠

医療介入による妊娠にはいくつかの種類があります。準備段階でカップルは不妊検査、医療検査、外科手術の既往歴審査を受けます。女性は、骨盤形状検査や子宮卵管造影検査を目的として膣の超音波検査を受けます。男性は精液検査を受け、量や精子数と精子の運動状態を調べます。不妊治療のオプションには下記の方法があります。

- **提供卵子を使う体外受精:**女性が保因者である場合、血友病の子供を避ける確実な方法は、提供された卵子を使うことです。実際の手順としてはドナーの医療検査、血液検査、カウンセリングがあり、その後採取された卵子を、保因者女性のパートナー男性から採取した精子と受精させます。通常、そのうち2つ(この数は国によって異なる場合があります)の胚胎を女性保因者に着床させます。保因者は胚胎着床に適した環境を作るためにホルモン療法を受けます。提供卵子が容易に手に入る国もあり、そうではない国もあります。
- **着床前遺伝子診断(PGD):**着床前胚胎は体外受精技術で可能になります。PDGにより胚胎の性別を識別し女性の胚胎を子宮着床させます。ただしこの技術はまだ実験段階で、大部分の国では利用できません。
- **血友病を特定する診断とPGD:**両親の体内で厳密に遺伝子変異が特定された場合は、着床前に特定の胚胎について、特別なポリメラーゼ連鎖反応(PCR)技術を使い、その胚胎に血友病の診断をすることが可能です。この技術により、母親になる女性に対して血友病のない男子もしくは女子の胚胎を着床させるチャンスをカップルに提供します。

生殖療法に関する心理的影響

このよう医療的介入を行う妊娠を選択したカップルは、難しい倫理的なジレンマに直面します。したがって、カウンセリングがこれらの治療法には不可欠です。多くのカップルがよく生殖療法に非現実的な期待をしがちです。そのため、結果的にカップルに大きなストレスがかかることが多く、最初の説明の時点で、まだ発展途上にある治療法であると伝えることが重要です。

医療的介入により、子供を持ったカップルは、その方法を再度試みる傾向があります。生殖療法とカップルの精神的傾向には何らかの心理学的な関わりがあることが以前から知られています。

ストレスや不安は不妊とかかわりあいがありますが、特に体外受精に関してはそうです。また、生殖治療そのものもストレスが大きく、繰り返し行う際には注意が必要です。

血友病は患者だけでなく、家族とその血縁者にも非常に大きな影響を与えます。特にHIV陽性である場合には妊娠に際して、さらにいろいろと考える必要があります。

HIV陽性であるカップルの妊娠オプション

HIV治療は著しく進歩しました。HIV陽性でも多くの人がHIVウイルスが検出できない、または非常に低い状態を維持できるようになりました。そのため、現在ではHIVに感染していても十分な日常生活を楽しむことができます。そして、その延長上に家族を持ちたいという希望がでできます。

ある研究によれば、感染男性と陰性女性が避妊手段を使わずに膈性交する場合の女性へのウイルス感染の割合は1000人に3～6人です。したがって感染率はそれほど高くありませんが、血友病男性でHIV陽性でパートナー女性が陰性のHIV感染不一致カップルの場合、リスクを避けて、体外受精を選択することを検討します。

一部の体外受精部門ではHIV感染不一致のカップルに精子洗浄、卵細胞質内精子注入法(ICSI)、提供精子の使用等の生殖補助技術を提供し、ウイルス感染リスクを、ノーリスク、または低リスクにできるようにしています。

- **精子洗浄:**この方法はHIV感染物質が主に精液中にあり、精子にはないという前提に基づいています。精子は**密度勾配および遠心分離法**により精液から分離されます。

精子のHIVウイルス検査を行い、陰性の場合は女性の生理周期の排卵期間中に人工受精します。この方法はすべての受胎関連検査値が正常範囲内である場合に検討されます。

- **卵細胞質内精子注入法(ICSI):**試験管の中で1つの精子を直接卵子に注入するこの技術は、精子の動きが活発でなく、卵子に侵入する十分な能力がない場合に用いられます。HIV陽性陰性カップルの場合はHIV感染のリスクが軽減されますが、これはICSIが体外で行なわれるという理由のほかに、性交を試みる数が少なくてすむことが保証されるからです。
- **提供精子の使用:**パートナー以外のドナーからの精子を使います。多くの国々で、自国や近隣地域から精子提供があります。匿名性に関する法律が厳しい国では、あまり厳しくない国へ行き、精子提供者を探すカップルもあります。精子提供者はウイルス検査や遺伝カウンセリングを受けます。精子は凍結、隔離され、保存されます。180日後、この精子は再度検査を受け、合格すれば解凍し、人工受精に使われる準備が行なわれます。
- **里子または養子:**将来の子孫に血友病を承継するのを避けるため、里子または養子を選択するカップルもあります。遺伝カウンセラー、医師、養子縁組機関、血友病団体などから、現地での手順などの詳細情報を得られます。

小テスト

第1部:血友病の紹介

1. 血液は血管を通して体内を循環します。大きな血管は() ()と呼ばれます。
より小さな血管は()と呼ばれます。
2. ()が傷つき血液が漏れると出血が起こります。()は出血を緩和するために収縮します。()と呼ばれる血液細胞が傷ついた箇所を覆うために血栓を形成します。
3. ある血液凝固因子が欠損、またはその因子レベルが低い場合、出血時間は通常より(長く/短く)なります。
4. すべての血友病は同じものですか。(はい/いいえ)
5. 血友病は伝染しますか。(はい/いいえ)
6. 血友病は両親の()、具体的には()染色体を通して遺伝する出血性疾患です。
7. X染色体とY染色体の組み合わせが性別を決定します。男性は()染色体と()染色体をもって生まれます。女性は2本の()染色体をもって生まれます。
8. 血友病の男性は血友病遺伝子をすべての(息子/娘)に承継します。
9. 保因者に子供が出来た時、その子供が遺伝子を承継する確率は(2人に1人/4人に1人/常に承継する)。

* 回答は付録をご覧ください。

第2部：出血の評価と管理

血友病に共通の兆候

血友病に共通の兆候は何ですか？ (8ページ)

血友病患者は、怪我や外傷により、全身どこにでも出血する可能性があります。血友病患者は青あざになりやすく、切り傷、抜歯、外科手術、怪我などの後に通常より長い時間出血します。時には、明確な出血理由の記憶がないのに青あざができてたりします。これを**突発性出血**と言いますが、気がつかない程度の打撲などで出血した結果であることが多いです。乳幼児がハイハイや歩行などの動きをするようになると青あざが出来やすくなります。幼児から成長するにつれ、突発性出血はより頻繁になり、関節や筋肉の発達に影響を及ぼします。

関節内や筋肉内出血の評価

血友病患者にとって関節内出血や筋肉内出血は重大な問題です。

何が関節内出血の原因ですか？ (9ページ)

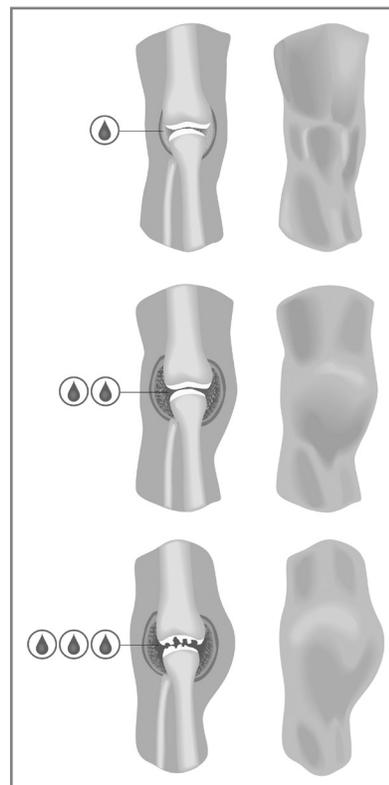
関節は2本の骨が接合する箇所、多くの小血管をもつ滑膜に囲まれています。外傷や関節の小さな怪我也滑膜中の毛細血管を破り、関節腔の出血を引き起こす可能性があります。出血は関節に腫れや痛みをもたらす、関節を動かしにくくします。最初の関節内出血は多くの場合、就学前の時期に起こります。主として膝、肘、足首の関節内で出血しますが、つま先、肩、股関節などでも起こる場合があります。同じ関節に繰り返し出血すると**血友病性関節炎**を引き起こし、**血友病性関節症**に発展します。

関節に出血するとどうなりますか？どのように識別しますか？ (10ページ)

経験を重ねると、血友病患者は出血の感覚がわかるようになります。関節内出血の明らかな兆候が出る前に、関節部分を触ると暖かく内側にチクチクする感じなど、独特の症状を自覚することがあるようです。関節の損傷を軽減し、速やかな治癒を助けるために、このような段階で、できるだけ早く治療することが望まれます。

当事者や医療従事者、介護士は、関節に触れることで関節内出血を評価します。

- 患部の皮膚から1センチほど離して手の甲をかざします。
- 手の甲を当事者の手足に沿って前後に動かします。通常は筋肉の部分が関節部よりも若干暖かく感じるはずですが。
- 関節内出血が起こると、関節部分の方が暖かく感じます。これはろうそくの炎や照明の近くに手をかざしたような感じですが。



出血が起きた時は、できるだけ早く止血することが非常に重要です。関節内に流れ込む血液量が増えるほど、止血がより困難になります。時には前の出血が止まる前に次の出血が起こることもあります。

教育者のためのヒント

血友病患者に関節内出血の症状を書いてもらい、一覧表(10ページ参照)を確認させる。

どの関節の出血が最もよく起こりますか?(📍 11ページ)

膝、肘、足首の出血が多く起こります。その理由には多くの要因があります。

- 膝や肘や足首の関節は2方向にのみ動きます。曲げたり伸ばしたり、ドアの蝶番のように動きます。ところが、股関節や肩関節は球を囲み入れた丸い入れ物のように、全方向に動きます。より自由に動かすことのできる関節では頻繁に出血を起こしません。
- 膝、肘、足首の関節は、関節を保護する筋肉に包まれてはおらず、膝、肘、足首の筋肉はその関節の上下の骨に腱を介してついています。腱のみがこれらの関節の表面を交差しているため、四方から保護されてはいません。それに対し、股関節や肩関節は多くの丈夫な筋肉に覆われています。

各関節には、出血が起こった場合にとると楽なポジションがあります。関節内出血が起こると患者は自動的に関節を最も痛みが少ない姿勢になるような位置に動かす傾向があります。

- 肘:手を肩の方向にやや曲げた姿勢。
- 膝:足を脛の方に向けやや曲げた姿勢。
- 足首:つま先、足を脛の反対側に向けておろし、やや伸ばした姿勢。

関節内出血の長期的な影響は何ですか?(📍 12ページ)

出血により関節を囲む滑膜が炎症を起こします。そうすると滑膜が腫れ、厚く、赤くなります。滑膜が厚くなると収縮、裂傷が起こりやすくなり、新たな出血がおこり、関節が繰り返し出血すると、滑膜は慢性的に炎症を起こし、その結果徐々に肥厚し、関節が極度に腫れあがった状態となります。これを慢性滑膜炎と呼びます。治療をしなければ、持続性の慢性滑膜炎となります。また、繰り返す出血は関節軟骨に回復不能な損傷(血友病性関節症)を引き起こし、その結果、関節の動きが悪くなり、四肢の変形や痛みを伴うこととなります。

関節症の悪化の予防法

関節症が悪化しないよう予防に取り組むことが非常に重要です。関節への損傷を予防する方法は次の通りです。

- 出血はできるだけ早く治療する
- 出血後はある程度は関節を動かさずに休ませる
- 出血が収まったら、関節の動きを維持するための運動をする
- 定期補充療法を取り入れる

筋肉内出血の原因は何ですか? (🩸 13ページ)

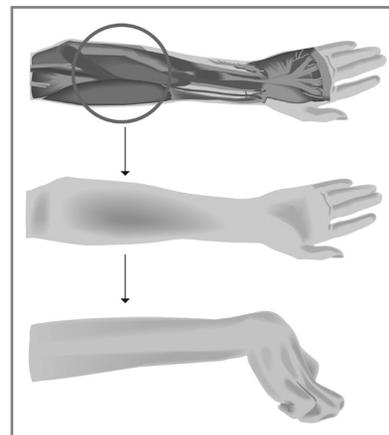
筋肉に対して、直接的な衝撃、急に伸びたりや捻転などの物理的作用が加わったとき、また筋肉注射の後などに、出血することがあります。出血は、単一の筋肉よりも筋肉群によく起こります。

筋肉内出血が起こるとどうなりますか? 筋肉内出血をどうやって見分けますか? (🩸 14ページ)

血友病患者の出血は、患者が出血の原因が分かる場合と、明確な理由がなく突発的に起こる場合があります。出血中、筋肉は堅くなり痛みを引き起こします。

出血により筋肉は腫れ、その箇所が熱くなり、伸ばしたり触ったりすると痛みを感じます。腫れは神経を圧迫し、ヒリヒリしたりしびれたりすることがあります。患者は「しびれてピリピリするような感覚」や機能の低下を訴えることがあります。

永続的な損傷を防ぐため、早期に気づき治療することが重要です。慣れると触ってみて、これは筋肉内の出血だとある程度分かるようになります。



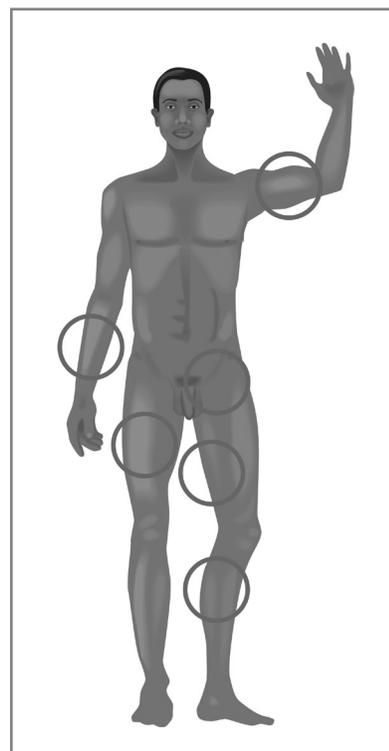
- 手の甲を皮膚から1 cm離して熱を確認します。
- 患者の手足に沿って手をゆっくり前後に動かします。出血している箇所は、手をろうそくの炎や照明にかざした時のように、周辺の箇所よりも暖かく感じます。
- 出血が皮膚の近いところで起これば、青あざが出来ることもあります。ただし常に青あざが出来るとは限りませんし、出血が始まってから1日、2日後に青あざが出来ることも多くあります。また、出血が筋肉内の深部で起こった場合、青あざができないケースもあります。

最も多い筋肉内出血の箇所はどこですか? (🩸 15ページ)

太もも、ふくらはぎ、二頭筋、前腕、腰の筋肉はよく出血する傾向があります。太ももや前腕の出血では、神経が圧迫され血液と酸素の供給が滞るため、チクチクした感じや「しびれてピリピリした感じ」を自覚することがあります。出血に早く処置しないと、永続的な神経の損傷や筋肉の壊死、変形が起こる場合があります。

各筋肉には、出血が起こった場合、最も楽な特定の姿勢があります。

- 膝腱(太ももの後ろ): 踵を胴の方に向け膝を少し曲げた姿勢。
- ふくらはぎ: つま先を伸ばし、膝をやや曲げた姿勢。
- 二頭筋(上腕): 手を肩の方に向け、ひじを曲げた姿勢。
- 前腕(手のひら側): 指を握り、手首を曲げた姿勢。
- 前腕(手の甲側): 手首や手が後方に曲げられ指が開いたままの姿勢



- **腰筋(股関節)**:太ももを胸に近づけて腰を曲げ、背中を通常よりも深く曲げた姿勢

出血が収まれば、どのような姿勢からでも容易に動かせるようになります。

筋肉内出血の長期的影響はなんですか? (📍 16ページ)

繰り返す出血は筋肉の萎縮と筋力低下をもたらします。出血による異常なストレスは筋肉を損傷する可能性があり、損傷した筋肉は関節を保護できなくなります。従って、出血を治療しないと結果的に筋肉、神経、関節等に恒久的損傷を与え、変形が起こり、歩行などに影響を与えます。

筋肉低下を予防するにはどうすればよいですか?

筋肉出血の後にリハビリをするのは筋力維持に非常に重要です。早期に治療をした後、理学療法をすることが筋肉の正常な機能維持に役立ちます。出血が止まった後は、筋肉を再び正常に伸ばし、動かすことができるよう、ゆっくりと一貫性をもって運動をしなければなりません。次に、様々な運動によって筋肉を再び強化する必要があります。理学療法士がこのリハビリプロセスを管理するとよいでしょう。できれば出血を起こさないよう、凝固因子製剤の予備的輸注などを併用してください。

どの出血が生命を脅かす出血や深刻な出血ですか? (📍 17ページ)

頭蓋内出血など神経系への出血は非常に深刻で、生命を脅かす場合があります。症状には、頭痛、吐き気、嘔吐、眠気、意識がおかしい、手足の動作が上手く出来ないなどがあります。血友病患者にとって喉や首の出血も非常に重大です。

- **中枢神経系出血・頭部外傷**:緊急対応が必要な出血です。主な死因でもあり、特に子供の血友病患者にとっては重要です。確認されていても疑わしい場合でも、すべての大きな頭部外傷、強い頭痛は頭蓋内出血の可能性のあるものとして処置されなければなりません。上記のような症状が現れた場合には、すぐに救急医療を受けてください。
- **喉と首の出血**:喉と首の出血は腫れ、嚥下困難、呼吸困難の症状を伴うことがあります。このような場合は緊急事態です。直ちに治療を受けるようにしてください。

小テスト

第2部:出血の評価と管理

1. 明らかな理由なく起こる内出血や青あざは()出血と呼ばれます。
2. 2つの骨が接合する箇所を()と呼びます。
3. 骨端は()と呼ばれる滑らかな表面で覆われています。
4. 骨の一部は関節包により支えられています。この関節包の内側を()
()と呼びます。
5. 関節内出血の可能性がある2つの兆候は() ()
()。
6. 関節内出血が最もよく起こりやすい3つの関節は()、()、
()です。
7. 関節内出血の長期的影響を2つ挙げるなら()と()
()です。
8. 筋肉内出血の兆候は() ()
です。
9. 大部分の筋肉内出血は、()、()、()
で起こります。
10. 腰筋は()の位置にあります。
11. ()と()の出血は重大で生命を脅かす
ことがあります。

* 回答は付録をご覧ください。

第3部：出血の対処

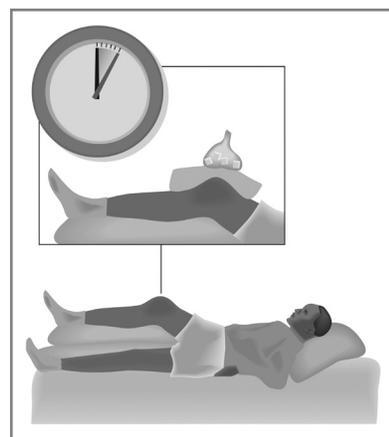
関節・筋肉内出血の管理

出血の治療と管理は血友病患者の健康増進と生活の質の向上のカギです。出血が認められたらできるだけ早く応急処置を施すことで、より早期の止血を助け、長期的な合併症を防ぐことができます。

出血にはどう応急処置をしますか？ (🩸 20ページ)

凝固因子製剤の補充療法を受けることができる患者であっても、輸注の準備を待つ間に応急処置するべきです。RICE(安静=rest、冷やす/固定=ice/immobilization、圧迫=compression、挙上=elevation)は筋肉や関節の出血管理に重要です。

安静(Rest)：損傷、出血のある箇所を安静にすることが非常に重要です。足に出血がある場合は、歩行を避け、松葉杖や車いすを使用してください。腕の出血の場合は、つり包帯で支えてください。ただし患者の自立力を維持することが重要であり、虚弱化予防のためにも損傷のない関節や筋肉は継続して使うことが重要です。



冷やす(Ice)：氷は血管を収縮させ、血液の流れを遅くします。また、氷は痛みや筋肉の痙攣を緩和するのに役立ちます。氷には多くの利用法がありますが、いずれの場合も正しく使用することが必要です。

- **アイスパック：**砕いた氷や小さな角氷をタオルで包み、氷が直接皮膚に触れないようにします。患部がより速く冷却されるよう、タオルを皮膚に当てる前に濡らします。患部の下ではなく上に氷を置きます。下に置くと、アイスパックを当てた部分にかかる体重で血液循環が妨げられることがあります。患部に氷を当てる時間は5～10分以内にし、1日3～4回行ないます。氷を取り除き、引き続き患部を安静にします。

長所：アイスパックは費用がかからず、ほとんどの家庭ですぐに実行できます。また患部の形状に容易に合わせることができ、素早く冷やすことができます。

短所：アイスパックは面倒で、幼児は冷たさに耐えられないことがあります。

- **ジェルパック：**砕いた氷の場合と同じように使用してください。ジェルパックのビニール表面が皮膚に直接触れないように注意してください。

長所：ジェルパックは氷より取扱いが容易です。

短所：ジェルパックによっては腕や足に容易に巻けるほど柔軟ではなく、非常に重い場合もあります。またジェルパックによっては氷ほど迅速に患部を冷やすことができないものもあります。

- **アイスマッサージ：**氷のコップやアイスキャンディを利用したマッサージは患部をすばやく冷やす効果的な方法です。小さな紙コップに水を入れ必要な時まで冷凍庫に保存しておきます。滑らかに円を描きながら氷で皮膚をこすります。通常は5～7分もあれば患部が十分に冷えます。

長所：アイスマッサージは費用がかからず使用が簡単ですすぐに行なうことができ、患部を急速に冷やすことができます。

短所：アイスマッサージには冷凍庫が必要で、広範囲(例、広範な太ももの出血)には不向きです。また極度に冷たいため、耐えられない場合があります。

- **氷を使う際のコツ:**氷を使用する際には、冷たさにより、次の4段階の感覚を感じます。冷たさ、疼き、ヒリヒリ感、しびれ。多くの人は第2段階の疼きや、第3段階のヒリヒリ感で氷を離してしましますが、出来れば少ししびれを感じるまで氷を患部に当ててください。

氷の使用に関しては以下のような点に留意してください。

- 切り傷、擦り傷のある皮膚の上に氷を当てない。
- 氷を直接皮膚に当てない。
- 患部の感覚が鈍い場合や血液の循環が悪い場合は注意する(例えば、筋肉内深部出血が神経圧迫を起こしている場合)。発赤を確認するため数分ごとに皮膚を調べる。
- 氷を長時間皮膚に当てない。患部を冷やしすぎると血小板機能に影響し、患部により多くの血液を送ろうとするために血管が拡張(直径の拡大)する場合があります。この反射反応は血管拡張もしくは乱調反応と呼ばれ、患部にさらに熱を、皮膚に発赤をもたらします。反射時間は約10分ほどですが、7分から12分とばらつきが見られます。患部からさらに出血する可能性を阻止するため、反射反応が始まる前に氷を取り除くことが重要です。推奨する手順としては、5分氷を当てた後、最低10分は氷を外します。

固定(Immobilization):関節や筋肉を動かないようにすることで、回復が促進されます。関節や筋肉を支え、再び傷つくのを避けるため添え木や半ギプス包帯が使用されます。固定は、痛い足で歩くことや、痛い腕を使うのがいけないと理解できない幼児には特に有効です。また、患者の患部を固定している間に、負担にならない程度の活動が続けることもできます。添え木やギプスでの固定は通常、医療従事者がすることが必要で、処方された時間のみに限って使う必要があります。患部があまりにも長い時間固定されているとむしろ筋力が低下し、再び負傷するリスクが高まります。

圧迫(Compression):弾性ストッキング(Tubigrip®など)や弾性ラップ(TensorまたはAce包帯など)を使用して強力に支えると、腫れを最小限に抑えるのに役立ちます。一度腫れると圧迫法を行なっても腫れは引きませんが、患部を支え、楽になる場合があります。

注意:出血が神経や血管を圧迫していると思う場合は、圧迫法を行なわないでください。血液循環が絶たれていないことを確認するために、頻繁に指や爪先の色と温度を確認してください。

伸縮包帯の使用方法

- 常に四肢の先や体の端から始め、体の中心に向けて巻く。
- 手足の回り巻くごとに包帯幅の3分の1から2分の1を重ねながら巻いていく。
- 巻く時にはやや引っ張りながら巻きつけ、胴に近くなったところでやや緩めに巻く。
- 日中、包帯を頻繁に外して巻き替える。

挙上(Elevation):患部を心臓より高い位置に持ち上げることで、患部の圧力を下げ、出血、腫れを最小化するのに役立ちます。

教育者のためのヒント

- 負傷や出血に迅速に反応することの大切さを強調する。
- 患者の家族に氷、アイスパック、ジェルパック、伸縮包帯等の応急処置の用具を揃えることを思い出させる。

他の治療方法

関節が何度も出血する場合はその関節を「標的関節」(ターゲットジョイント)と呼び、一層の悪化を防ぐために最大の治療標的とします。滑膜の出血を止めるため、医師が以下の方法を勧めることがあります。

- **滑膜修復:**化学物質もしくは放射性同位体物質を直接または間接的に注入し、癒着させます。この方法は早期に行なうと出血を軽減するのに極めて効果的です。
- **滑膜切除術:**外科処置で、関節の炎症再発を防ぐため、悪化した滑膜切除を行ないます。

これらの治療は関節症の進展を防ぐのに役立つと考えられています。医師によっては、特定の関節で反復出血があると、関節面の異常が確認される前でも早期のうちに、滑膜修復または滑膜切除術を推奨します。

凝固因子製剤と用法オプション

凝固因子製剤をどう出血の治療に使いますか? (🩸 21ページ)

足りない凝固因子を補充することが血友病の最大の治療です。凝固因子製剤補充療法は血友病A(第VIII因子欠乏症)、血友病B(第IX因子欠乏症)、その他の凝固因子(第I、第II、第V、第VII、第X、第XII、第XIII因子)欠乏症の治療に用いられます。欠損因子が静脈に注入され、十分な凝固因子が出血患部に到達すると出血が止まります。出血による組織の損傷を避けるため、できるだけ迅速に治療を行なうことが重要です。

血友病患者にとっては、凝固因子製剤の上手な利用が、通常の活動的な生活を送れるかどうかのカギとなります。凝固因子製剤がなければ、患者は慢性疼痛と増していく障害のある生活に苦しまなければなりません。ただし凝固因子製剤にはリスクがないわけではありません。血液を介して感染する可能性のある感染症、たとえばHIVや肝炎等に感染する可能性があるからです*。(※遺伝子組み換え型の製剤の場合は、このような感染リスクはまずありません。また日本で使用されている血液由来製剤も十分な検査と複数の対策を施した製造工程により、安全性はかなり高いと考えられています。)

血液製剤はどのくらい安全ですか?

血液の安全供給の手順に沿っていても、血液製剤に感染物質が含まれる場合があります*。特にウイルス除去や不活化処置がない場合はその可能性があります(33ページ「輸血感染症」参照)。しかし、1980年代半ばのHIV/AIDSの流行の結果、各国政府、血液製剤製造会社、血友病患者支援団体は血液製剤の安全性向上に積極的に取り組みました。現在、多くの国で献血をする人やドナー候補者はウイルスのスクリーニング検査を受けます。また供給血は既知であるウイルス検査を実施、検査結果が陽性なら廃棄します。スクリーニング検査に合格したものは、さらにウイルスの不活化処理をします。(※日本の血液製剤の安全性は世界トップクラスといえます。特に血液凝固第VIII因子製剤やIX因子製剤は何重にも検査やウイルスの不活化処理をされているため、かなり安全性は高いと考えられ、実際にここ数十年、エイズや肝炎などの発症症例はありません。)

どのような凝固因子製剤がありますか？

凝固因子を含む血液製剤には以下の種類があります。(精製度の高い順)

- 凝固因子製剤
- クリオプレシピテート
- 血漿
- 全血

凝固因子製剤は、血友病治療の主役です。凝固因子製剤は人の血液から精製されるもの(ヒト血漿由来製剤)と、ヒトの血液凝固第VIII因子や第IX因子をハムスターの細胞などに組み込んで、作らせたもの(遺伝子組換え製品)があります。

クリオプレシピテートはヒト血漿由来の製剤で、第IX因子は含まれていないものの、比較的高濃度に第VIII因子が含まれています。クリオプレシピテートは関節や筋肉の出血に効果的ですが、ウイルス不活性化処理がされていないため、HIVや肝炎等の血液媒介性ウイルスに感染するリスクがあります。従って、クリオプレシピテートは凝固因子製剤の使用ができない時に使用します。繰り返し検査を受けてもウイルス検査で陰性の結果が出る提供者からの血漿を使用してクリオプレシピテートを製造することで、感染のリスクを最小限に抑えるように工夫します。

新鮮凍結血漿(FFP)は全血から赤血球、白血球、血小板を除去し、残った血漿を冷凍して作ります。その血漿には第VIII因子、第IX因子、その他の血液タンパク質が含まれており、凝固因子製剤が使用できない稀な出血性疾患の治療に用います。FFPが含む血液凝固第VIII因子濃度はあまり高くないので、血友病Aの治療には上に挙げた製剤ほどの効果がありません。血友病Aの治療には大量のFFPが必要ですが、そうすると血液の容量負荷が大きくなり、体に負担がかかる可能性があります。また、FFPにより血液媒介性ウイルスに感染するリスクもあります。しかし、一部の国ではいまだにFFPが血友病Aにも血友病Bにも唯一使用可能な治療法であるところもあります。

血友病の治療には全血は効果的ではありません。十分な因子レベルに到達するためには大量の血液が必要で、循環器系に過負荷を起す可能性があります。

またデスマプレシンや抗線維素溶解薬(トランサミン)のような薬も出血抑制に役立ちます。

- (DDAVPとも呼ばれる)デスマプレシンは軽症の血友病A(第VIII因子の活性が5%以上)の出血治療や予防に使用します。この薬には血管内皮に蓄えられたVWFや血液凝固第VIII因子を放出させる作用があります。体重1 kg当たり0.3 µgの投与により第VIII因子レベルを3倍～6倍に増加することが期待できます。この薬は数日間連続して使用することが可能ですが、繰り返して使用すると蓄えられた血液凝固第VIII因子が枯渇し、効果が減じていきます。DDAVPは3つの方法で投与することが可能です。通常の生理食塩水50～100 mLに希釈し20～30分間静脈内投与する。デスマプレシンの強度配合物を皮下(皮膚の下)投与する(15 µg/mL)。1スプレイに150 µgのデスマプレシンが含まれる強度配合物を鼻腔内に投与(鼻スプレイ)する。
- 錠剤もありますが、低濃度デスマプレシンは尿崩症や夜尿症(おねしょ)等の症状に使います。濃縮率が低いものは血友病には効果がありません。

- トラネキサム酸、イブシロンアミノカプロン酸(EACA)等の抗線維素溶解薬は凝血塊の安定性を高めるため、補助療法として役に立ちます。抗線維素溶解薬は関節内出血を予防しませんが、粘膜出血(口腔出血、鼻出血、月経過多)には有効なことが多く、特に歯科処置には大いに役立ちます。

凝固因子製剤の補充療法はどう使われますか？

関節損傷を避けるには迅速な止血治療が非常に重要です。凝固因子製剤による補充療法はオン・デマンド療法で止血治療、または出血回数を減らすために定期補充療法として実施されます。

- オン・デマンド療法(出血時治療)は、足りない凝固因子を補充し、止血するのが目的です。できるだけ早く止血し、関節や筋肉への長期的損傷を避けることが目的です。
- 定期補充療法では、週に1～3回定期的に凝固因子を投与することにより、出血回数を減少させます。定期補充療法により関節内出血の頻度が減少し、関節機能を維持して、生活の質を向上させることが示されています。十分な血液凝固因子製剤の使用が可能な国では、定期補充療法を血友病ケアプログラムの中心とすべきです。
- 血友病での定期補充療法は**トラフ値(最も低い値)**を1%以上に維持するのが目的です。多くの場合、因子レベルが常に1%以上に維持されない場合でも定期補充療法が有益であることは示されています。現在、最もよく提案される定期補充療法計画は次の通りです。
 - 血友病A患者に対しては週3回(または1日おき)に25～40 IU/kgの第VIII因子製剤を投与。
 - 血友病B患者に対しては週2回(または3日目ごとに)に25～40 IU/kgの第IX因子製剤を投与。

就寝時より活動が活発な昼の方が高い因子レベルが要求されるため、登校、通勤前の朝一番に投与するのが最適です。今は様々なプロトコール(打ち方)が使用されているので、最適なプロトコールを決める研究が進行中です。

在宅療法とは何ですか？ (📄 33ページ)

自己注射により、家庭(学校や職場でも)で凝固因子製剤を投与できれば、迅速に治療を開始できるので、常に早期治療が可能となります。在宅治療には凝固因子製剤を使うか、または自宅の冷蔵庫で保存でき、簡単に解凍できる安全な凍結乾燥製剤を使うのが理想です。ただし、家庭での保存用に信頼性における冷凍庫がある場合は、クリオプレシピテートでも在宅療法を行なえます。

患者や家族が自己注射する場合には包括的ケアセンターまたは血友病治療センター等できめ細かな監督指導を受ける必要があります。適切な教育と指導は不可欠です。輸注の量やタイミングに関しては、センターで医療従事者が定期的に評価する必要があります。



患者教育には出血や一般的な合併症についての知識、使用する凝固因子製剤の用量計算、製剤の保管法、注射を打つための準備から**静脈穿刺**、さらには止血に至るまでの技術指導、記録管理や使用後の注射針の適切な処理方法について教える必要があります。

患者や家族による自己注射では、見守りや指導だけでなく、時には褒めたりすることも成功の秘訣です。一回の指導で終わりではなく、定期的に評価を継続することも重要です。定期的評価を含めた認定プログラムを設定することもよいでしょう。

患者とその家族は出血した日にちと場所、使用した製品の用量とロット番号、副作用を含む輸注記録をつける必要があります。

静脈注射が可能な幼児に対する家庭輸注は、まずは一番意欲のある成人家族から技術習得を始めてください。年長児や10代の子供の場合、家族の支援の下、最初から自己注射で始められるケースもあります。

幼児や時には成人でも静脈アクセスが困難な場合もあります。その場合は、**静脈アクセスデバイス (VAD)**の使用が適切でしょう。

静脈アクセスデバイス (VAD) とは何ですか？

Port-A-Cath®など静脈アクセスデバイス (VAD) を使用すると静脈輸注がはるかに容易になります。VADは皮膚の下に外科処置で埋め込む小さなデバイスです。VADは2つの部分から構成されています。1つは注射針を刺す部分で、シリコンハブ付きのチタン製もしくはシリコン製ポートとなっています。もう1つは静脈に直接つなぐシリコンチューブもしくはカテーテルです。ポートは皮膚表面にコイン大の盛り上がりが見え、深さは数センチです。

癍痕になりにくいように、VADは鎖骨と乳頭の間ぐらいに埋め込みます。シリコンハブに穴を開けないように、デバイスを利用する際は最小の穿刺孔で済むノンコアリングニードルを使うことが重要です。

埋め込み可能なデバイスはどのような時に使いますか？

- 出血症状の治療
- 定期補充療法の実施
- 免疫寛容導入療法「ITI療法」によるインヒビター治療(32ページ参照)
- 検査用血液採血* (*採血時にはあまり使用しません)

長所

- 比較的簡単に凝固因子製剤を投与できる
- 入院および外来の患者治療が容易
- 静脈に針を入れるのが難しい患者さんでも、自己注射できる

短所

- 埋め込みには全身麻酔が必要
- VADの挿入に経験のある外科医が必要

合併症は何ですか？

- カテーテル挿入部周辺の感染
- 敗血症

- 血栓症
- VAD周辺の血腫
- 皮膚を通す装置が浸食する
- 装置の機械的故障

VADを用いる在宅療法における注意事項

- VADの使用法トレーニングを専門の血友病センターで実施する必要があります。
- 正確な無菌操作が必要です。
- 患者は血友病治療センターで定期的に検査を受ける必要があります。
- 患者または介護士のVAD使用技術を家庭やセンターで定期的に評価する必要があります。
- 体の衛生管理をきちんと行うことが不可欠です。
- VAD内で血液が凝固するのを避けるため、毎回使用後にカテーテルに少量のヘパリンを注入します。

血友病治療に伴う合併症

インヒビターの発症

インヒビターとは何ですか？(📖 23ページ)

インヒビターとは異種タンパク質(抗原)を排除するために体が作り出す抗体です。血友病の場合、凝固因子製剤中の血液凝固第VIII因子、第IX因子が異種蛋白に当たります。血友病患者の血液中には血液凝固第VIII因子または第IX因子が日常的には存在しないため、注入された血液凝固第VIII因子または第IX因子は「侵入異物」とみなされます。人間の体は、自分自身を守るため、この侵入異物に対して抗体を生産しますが、この抗体は注入された血液凝固因子と結合して、その働きを無効化してしまいます。その結果、注入した血液凝固因子の効果は失われてしまいます。

インヒビターが出来ると患者は通常の治療が効かなくなったことに気づきます。凝固因子製剤の効果がないため、患者は出血、痛み、関節損傷に悩まされます。現在あるインヒビター患者用の治療法は高価で、かつインヒビターがない時に比べて、難しい管理が必要です。

インヒビターは血友病患者の最大の問題であり、その治療法の開発は、現在の血友病治療の最大の課題です。



インヒビター発症のリスク

インヒビターは重症の血友病患者に主に発症し、中等症や軽症の血友病患者にはあまり多くありません。インヒビター発症患者の大部分は凝固因子製剤投与開始後50～75回投与以内に発症します。そのうちでも最大のリスクは最初の10～20回投与の間です。これは、あまり頻繁に治療を行っていない中等症、軽症の血友病患者がかなり成長してから時折発症することがあるものの、インヒビター発症の大部分は重症血友病患者の子供であることを意味しています。

重症血友病Aの子供を対象にした研究によると、約25～30%がインヒビターを発症しています。血友病B患者のインヒビター発症率はかなり低く、約1～6%です。ただし、インヒビターを有する血友病B患者は第IX因子製剤の投与により、アナフィラキシーを含む深刻なアレルギー反応を起こす可能性に留意することが重要です。この危険性のため、血友病B患者の補充療法、特に最初の10～20回の第IX因子剤投与は、血友病治療センターでの管理下に行なうことが推奨されます。

インヒビター発症の大きなリスクに関連する要因に次のようなものがあります。

- 家族のインヒビター既往歴
- 重度の遺伝子欠損(血液凝固第VIII因子、第IX因子の遺伝子がほぼ完全に欠損、または大きく変化している)
- アフリカ系黒人
- 凝固因子製剤投与開始早期に高用量凝固因子製剤で集中的治療(最初の50回の期間中)が行われる

早くから定期補充療法を開始すると、インヒビター発症率が低いという報告があります。

血友病B患者は患者数が少ないうえにインヒビター有病率も低いので、インヒビター発症リスクに関する情報も限られています。

インヒビターの臨床症状

インヒビターが発症しても、すぐには気づかないケースがほとんどです。

次のような症状があった場合に、インヒビターを疑います。

- 凝固因子製剤を使用しても、以前のように効果が得られない。
- 凝固因子製剤の効果がだんだん悪くなってきた。

インヒビターの診断方法

通常、患者やその家族が治療の効果が以前より悪くなったと気づいた時にインヒビターの検査が行われます。また定期受診で偶然発見されることもあります。時としてインヒビターの診断は難しく、検査を繰り返す必要があることがあります。

インヒビターはその強さ(力価)を測定するナイメゲン法が最も正確な測定法です。しかし、この方法は高度な方法であり、すべての検査ラボで検査できるわけではありません。そこで、簡易型の検査として、**活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)アッセイ**に基づいて行なわれることがあります。インヒビターがない場合、患者の血漿に正常な血漿を加えるとAPTTは正常化しますが、インヒビターがある場合は、患者の血漿に正常な血漿を加えても、APTTはなかなか回復しません。

血友病診療において、通常の治療で反応が得られない場合には、まず、最初にインヒビター発症を疑う必要があります。子供や新たに血友病の診断を受けた成人患者は、最初の投与から50回くらいまでの期間、定期的にインヒビターチェックをするとよいでしょう。投与が50回を超えても、150～200回程度の投与回数の時期までは、少なくとも年に2回は検査をし、それ以降は少なくとも年1回は検査を受けるべきです。また侵襲的な外科処置の直前にもインヒビター検査を行なうべきです。

ロータイターインヒビター、ハイタイターインヒビターとは何ですか？

インヒビターの力価はベセスダ単位(BU)で表され、タイターという単位で示されます。タイターが高いほど、インヒビターの力価は強くなります。タイターを基にすると、ハイタイターインヒビター(> 5 BU)とロータイターインヒビター(< 5 BU)に区別されます。このような分類は有益ですが、絶対的なものではありません。また臨床症状はタイターの大きさに合致しないことも多々あります。

凝固因子製剤に含まれる血液凝固第VIII(IX)因子に対して、どれくらい反応して、インヒビター力価が上昇するか(既往反応と呼ぶ)を評価する方法もあります。インヒビターの力価が5 BUを超えたことがない人をローレスポンドーとし、最高インヒビター力価が5 BUを超えたことがある人をハイレスポンドーとします。

一般的な止血管理対策はどのようにしたらよいですか？

インヒビター患者の管理は複雑です。専門知識をもつ大規模な血友病センターで治療を受けるのが理想的です。

インヒビター患者の止血管理には次のような様々なアプローチがあります。

- **急性出血症状の治療:**第一選択の療法は、現在のインヒビター力価と既往反応に基づいて選択されます。現在ハイタイターのインヒビターに対しては通常、バイパス止血製剤(活性化プロトロンビン複合体濃縮製剤[APCC]および遺伝子組換え第VIIa因子製剤)が用いられます。一方、ロータイターのインヒビターに対しては高用量の第VIII因子または第IX因子濃縮製剤を使って、インヒビターを中和する中和療法も選択肢となります。中和療法の方が、一般的に確実な止血方法であるため、ロータイターであり、ハイレスポンドーの患者が生命を脅かすような出血を起こした場合は、中和療法が優先されます。
- **補助的治療:**凝固因子製剤の使用の有無にかかわらず、次のことが大切です。
 - 出血した手足、患部を安静にする
 - 足の出血の場合は松葉杖を使う
 - つり包帯が適切な場合にはそれを使う
 - 氷を当てる
 - 鎮痛剤や筋弛緩剤を使用して、痛みや不快感を緩和する
- **血漿交換療法によるインヒビターの除去:**この方法は通常、インヒビター力価を急速に下げる必要がある場合に使用されます(大きな手術前、重度の出血がバイパス止血製剤で十分に止血できない場合など)。
- **免疫寛容導入療法(ITI):**ITIは免疫寛容を誘導して、インヒビターの消失を図る根治的治療です。方法は数か月から数年にわたり凝固因子製剤を定期的かつ大量に補充します。投与量や回数により、いくつかのやり方に分けられます(32ページ「ITIのしくみ」参照)。

インヒビター患者の管理プロセスを決定するには既往反応、現在のインヒビター力価、出血の箇所と頻度などを考慮する必要があります。

インヒビターが持続する場合の治療オプションは何ですか？

治療方法の決定には、患者がハイレスポンダーかローレスポンダーか、現在のインヒビター力価、出血の頻度、ITIの開始を計画しているかどうか等を考慮します。

• 中和療法：

ローレスポンダーに対しては高用量の第VIII因子または第IX因子製剤投与が第一に選択されます。凝固因子レベルが目標値に到達したかどうかを確認し、必要があれば追加の凝固因子製剤を投与するため、正確を期すならば、輸注直後に因子レベルを測定する必要があります。状況によっては複数回輸注することも考慮すべきです。

ハイレスポンダー・ロータイターの患者の急性出血に対して中和療法を行った場合には、その後5～7日後に既往免疫反応が起こり、インヒビターが上昇してくることが予想されます。そのため、それに合わせて治療をバイパス止血製剤に切り替えることを考慮しておかなければなりません。

• バイパス止血製剤：

活性化型プロトロンビン複合体濃縮製剤（APCC、FEIBA®）は血漿由来製品であり、不活性化および活性化ビタミンK依存性各種凝固因子、例えば第VII因子、第IX因子、第X因子等が含まれています。複数回投与（8時間おき）は連続で最高5回までに限定し、使用に伴う血栓症関連リスクを避けるために、1日合計で200 IU/kgまでの使用にとどめるべきです。

遺伝子組換え活性化型第VIIa因子製剤（rVIIa、NovoSeven®）は半減期が短時間（2～3時間）である製品なので、頻回に（2～3時間おき）使用しなければならず、静脈投与を行うことが大変な場合があります。通常、90～120 μg/kgを投与しますが、270 μg/kgを単回投与する場合があります。

注：バイパス止血製剤は高価な薬品で、すべての国で常に使用可能であるとは限りません。

- もしITIの予定があり、まだ開始していない場合は、第VIII因子製剤やAPCC使用によりインヒビター力価が上昇する可能性があるため、これらの製剤を止血処置に使用しないことが望ましいです。この場合すべての出血処置には、既往反応を起こさないrFVIIa製剤で治療するのが、望ましいといえます。
- トラネキサム酸は血栓溶解を防ぐ抗線維素溶解薬です。トラネキサム酸は、鼻や口腔内粘膜からの出血に特に有効です。ただしAPCCとは併用禁忌となっています。

インヒビターを消すことは可能ですか？

第VIII因子インヒビターを持つ患者の約3分の1で、インヒビターは自然消失します（これを一過性インヒビターと呼びます）。インヒビターが持続する場合、そのうちの60～80%はITIでインヒビターの治療が可能です（下記参照）。残りの20～40%の場合、ITI療法では除去できず、インヒビターは存在し続けます。

血液凝固第IX因子に対して、アナフィラキシーをはじめとするアレルギーを示す血友病B患者では、ITIは非常に慎重に行われるべきであり、成功率もあまり高くないことが知られています。

ITIとはどのようなしくみですか？

ITIに成功するとインヒビターが消失し、第VIII因子または第IX因子投与に対する効果が正常に戻ります（「生体内回収」と「半減期」の正常化）。ITIは凝固因子製剤を最低9か月間定期的補充することを基本としています。成功する多くの患者は12か月以内に免疫寛容されますが、難治例では2年以上かかることがあります。

ITI療法の投与スケジュール(レジメン)は様々です。

- Van Creveldレジメンでは第VIII因子を低用量(25～50 IU/kg)で週3回、または1日おきに補充投与します。
- Bonnレジメンでは、1日2回、第VIII因子を100 IU/kgで投与します。
- 国際免疫寛容レジストリー(International Immune Tolerance Registry, IITR)データベースに報告されている記録によれば、第VIII因子の1日100 IU/kg補充投与が幅広く使用され、成功しています。

最も成功率の高いレジメン(治療法)はまだはっきり定まっていません。現在、免疫寛容導入療法調査(www.itistudy.com)と呼ばれる前向き国際無作為化多施設共同試験が行われています。この研究では、1日200 IU/kgの高用量の場合と、週3回、50 IU/kgの低用量の場合を比較しますが、インヒビターが消えたかどうかだけでなく、ITI中に起こった出血も評価対象であり、治療面、医療費の両面において効率的なレジメンを探し出そうとしています。ITI療法の可用性をより広げるには、先進国、発展途上国双方において、この研究結果はきわめて重要です。

現在分かっているところでは、高用量レジメンでは早く免疫寛容に達する可能性があります。最終的な成功率は低用量レジメンよりも優れているのか明らかではありません。さらに、高用量レジメンは静脈アクセスデバイスの挿入を必要とすることが多く、感染や血栓症による合併症を頻繁に引き起こすのに対し、低用量レジメンなら末梢静脈でも投与可能であることが多く、それを検討することも重要です。

ITI療法の治療効果に影響する要因

ITI療法が成功するのに重要と考えられる主な予測因子を次に挙げます。

- インヒビターレベルがITI開始前に10 BU/mL未満(5 BU/mL未満が理想)
- 過去最高の力価が200 BU未満(50 BU未満が理想)
- インヒビター診断からITI開始までの期間が5年未満

研究者は、ITIで使用する凝固因子製剤の種類や製剤のブランド(中純度濃縮製剤、高純度濃縮製剤、遺伝子組換え因子製剤等)が治療の成功率に影響を及ぼすかどうかの調査をしています。現在のところ、遺伝子組換え製剤、血漿由来製剤共に同様の成功率を得ています。

ITI治療の早期終了や、治療の中断、または同時に炎症などの合併症が起こった場合などは、ITIの治療成功度に支障をきたし、患者が寛容状態に到達するまでの時間が長くなります。

輸血感染症

血液や血液製剤を使って治療する患者には、血液媒介性ウイルスや汚染物質に暴露するリスクがあります。1970年代後半から1980年代半ばにかけて、多くの血友病患者がヒト免疫不全ウイルス(HIV)、C型肝炎(HCV)ウイルス等に感染しました。しかし、その後、ウイルススクリーニング検査の改良や(熱処理、溶剤洗浄、その他のウイルス不活化手順を含む)新しいウイルス不活化法の導入で、凝固因子製剤による血液媒介性ウイルスへの感染リスクは実質的になくなりました。凝固因子製剤の新たな処理手順導入以降は、HIVおよびHCV輸血感染症例の報告はありません。

ただし、このような浄化方法によりすべてのウイルスや病原体が必ずしも除去されるとは限りません。パルボウイルスB19、その他の潜在的な血液汚染物質はこのような不活性化メソッドを使用しても除去することができません。しかし、ウイルス不活性化凝固因子濃縮製剤は、今日使用されている治療用製剤の中で最もリスクの低い製品の1つです。血友病患者には、HIVや肝炎の伝播を避けるために、ウイルス不活化処理済みの血漿由来製品での補充治療が推奨されています。

C型肝炎

C型肝炎(HCV)に罹患した約15%の患者は自然にウイルスが消失し、また、約25%の患者には症状がありません。最終的に、慢性C型肝炎患者の約20%が約10-20年後に肝硬変を発症しています。B型肝炎との重複感染も同様ですが、HIVとHCVの重複感染では肝硬変のリスクが高くなります。ウイルス不活性化未処理のクリオプレシピテートを使用する国々では、現在も肝炎感染が課題となっています。

HCVはどのように感染しますか。

HCVは血液または注射針を通して感染します。親から子供に感染することは稀です。HCVの性行為による感染はあまりありません。

HCVの治療法は何ですか。

慢性C型肝炎の最も良い治療法はインターフェロンとリバビリンの併用です。通常、治療には半年から1年かかります。

ヒト免疫不全ウイルス(HIV)

ヒト免疫不全ウイルス(HIV)は、後天性免疫不全症候群(AIDS)を引き起こすウイルスです。1980年代半ばにウイルス不活性化が導入されてからは、凝固因子濃縮製剤によるHIV感染はありません。ただし、現在でもクリオプレシピテートを通してHIVに感染する可能性はあります。

HIVはどのように感染しますか？

HIVの感染経路は、HIV感染者の血液や体液との接触、感染者とのコンドームなしでの性交渉、汚染された注射針による針刺し事故、母親から子供への母子感染などがあります。

HIVの治療

1980年代初頭にAIDSが発見されて以来、治療法は大きく進歩しました。治療を受けることが可能なら、HIVは長期慢性疾患として管理可能です。HIVを抑えるのに高活性抗レトロウイルス薬を併用する治療(HAART)が非常に効果的です。HIV薬は、肝臓等に影響を及ぼす可能性があります。肝臓や感染症専門医による注意深い観察の下であれば、HIV、HCVの重感染当事者にもHIV治療薬の効果的な使用が可能です。

異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)

異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)は、1990年代半ばにイギリスで発見された伝播性海綿状脳症(TSE)の一種です。vCJDのほとんどのケースは「狂牛病」として知られる牛海綿状脳症(BSE)感染した牛の肉を食べることにより引き起こされます。プリオンと呼ばれる病原物質が中枢神経系を破壊し、死に至ります。いまだにvCJDの治療法はありません。

ウイルスと同様にプリオンは、献血や供血の輸血で感染する可能性があります。これまでに報告されたvCJDの症例は、血漿由来製品ではなく赤血球の輸血によるものです。現在のところvCJDにはスクリーニング検査もなく、血液から病原体を除去する方法もありません。輸血vCJD感染のリスクは主にイギリス、フランス等BSEが大流行した地域に限られています。ウイルス不活性化法により感染リスクは大幅に軽減可能です。

小テスト

第3部:出血の治療

1. 出血に対する応急処置は(v _____)(_____)(_____)(_____)です。
2. 凝固因子製剤を2つ挙げると(_____)と(_____)です。
3. 点滴とは(_____)。
4. 静脈穿刺とは(_____)。
5. (_____) _____)することで注射による感染を避けることが可能です。
6. 「異物」として認識される物質を排除するために体内で生成される抗体を(_____)と呼びます。血友病患者に凝固因子製剤を投与すると、凝固因子に対して身体の免疫機構が反応する可能性があり、その結果、凝固因子が無効化されてしまいます。

* 回答は付録をご覧ください。

第4部：健康維持と出血予防

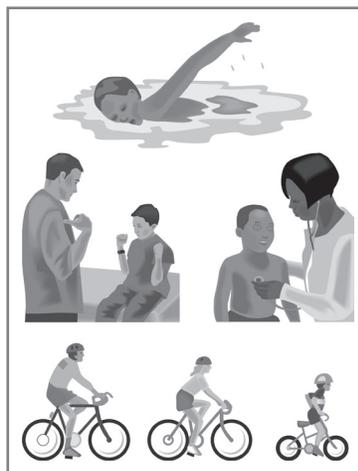
健康的な生活習慣

血友病は健康面において患者が抱える問題の一つであり、医療は健康上の問題を解決するための一つの手段にすぎません。健康を保つためには他に、運動や定期的な健康診断、推奨されているワクチン接種などが必要です。

健康を維持するためにできること (25ページ)

運動

血友病患者の中には運動が出血の原因になるかもしれないと考えて避ける人もいますが、エクササイズは全ての人にとって有用です。定期的な運動は糖尿病、心臓疾患、肥満、骨粗しょう症、癌などの疾患予防に重要です。血友病患者も適切に定期的な運動を行えば、出血や関節損傷の予防ができます。骨を丈夫にし、筋力を強化することにより、関節保護の役割が期待できるため、運動を行うことは重要です。また適度な運動はストレス、不安感、うつ病を軽減し、自尊心や対処能力を確立し、ひいては学校の成績や職場の業績を向上させます。



WFHの刊行物『Exercises for People with Hemophilia(血友病患者のためのエクササイズ)』は、出血により、関節や筋肉が損傷を受けることを説明し、関節や筋肉に良いエクササイズを提案しています。エクササイズを続けることで関節や筋肉出血により起こる関節障害を防ぐことを目的としています。

スポーツへの定期的な参加も充足感や達成感を促し、孤独、孤立、その他の血友病に伴う情動的な問題を解決することに役立ちます。どの年齢の子供も積極的にスポーツに参加して、どのような活動が出血につながるかを経験的に学ぶべきです。時には子供に適切な保護具(ヘルメットや保護パッド等)の着用や、凝固因子製剤の事前投与(予備的輸注)など、予防措置を確実にすれば、好きなスポーツを行うことも可能になります。

血友病患者に推奨されるスポーツには、水泳、卓球、ウォーキング、釣り、ダンス、バドミントン、セーリング、ゴルフ、ボーリング、ビリヤード、サイクリングなどがあります。重度の血友病患者には次のようなスポーツは推奨できません。ラグビー、サッカー、アメリカン・フットボール、空手、レスリング、オートバイ、柔道、アイスホッケー、スケートボード。医師や理学療法士と相談して、自分に最適なスポーツを見つけましょう。

良好な栄養状態と健康な体重

健康的な食生活は、血友病患者にとって非常に重要です。定期的なエクササイズと共に良質な栄養摂取は、丈夫な筋肉と安定した関節を維持するカギとなります。健康的な体重を維持することは、関節に余分な負担をかけないために重要です。HIVに感染している人にとっても栄養豊富な食生活は不可欠です。

健康な歯が大切な理由は何ですか？(📍 26ページ)

口腔内を衛生的に保つことは歯肉疾患や歯周病予防に不可欠です。血友病患者にとっては、歯の健康維持は歯科手術を避けることが出来るので非常に重要です。個人で行なう歯のケアは、歯磨き、フロスの使用、定期検診です。

- 歯垢がたまらないよう少なくとも1日2回は歯磨きをする。
- フッ素を含む歯磨きペーストを使用する。
- トリクロサンやクロルヘキシジンを含む口内洗浄液も歯垢除去に役立ちます。
- デンタルフロスや歯間ブラシも歯垢除去に役立ちます。
- 血友病患者は定期的に歯科検診を受けるべきです。



薬またはワクチン接種が必要になったら？(📍 25ページ、29ページ)

関節や筋肉の検査を含め、定期的な健康診断は健康を維持するために不可欠です。血友病の子供は半年ごとに、成人は最低、年に1度は検査を受ける必要があります。

血友病患者もワクチン接種を受けるべきですが、筋肉注射ではなく皮下注射の接種にします。次の点を考慮してください。

- HIV陽性者は生ワクチン(経口ポリオワクチン、MMRなど)の接種を避ける。
- HIV陽性者の血友病患者は肺炎球菌ワクチンと毎年ごとのインフルエンザワクチンを受けるべきです。
- A型肝炎、B型肝炎ワクチンはすべての血友病患者に必要ですが、筋肉注射ではなく皮下注射が良いでしょう。
- 製剤に接触する患者の家族もワクチン接種を受けるべきです。ただし、ウイルス不活化製剤を使用している場合はその家族へワクチンの重要度は減ります。

使用する薬品はすべて血友病専門医に報告しましょう。指示に従って薬品や製剤を保管し使用しなければなりません。

血友病患者は痛みを軽減するために、アセチルサリチル酸(ASAまたはAspirin®)を服用してはいけません。また非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)を医師の助言なく使用するべきではありません。

精神的健康が重要な理由は何ですか？(📍 27ページ)

血友病と共生することでストレスが派生します。このストレスは血友病患者自身にも家族にも影響を及ぼします。

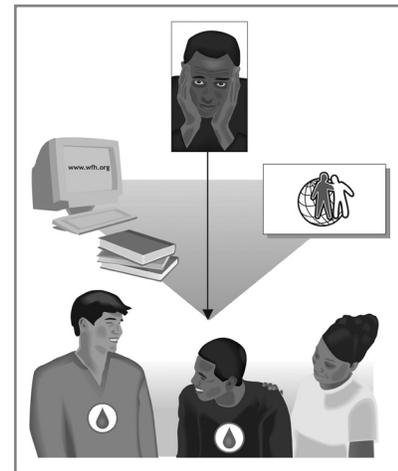
「定期補充療法」は、従来、突発性出血症状を予防するために定期的に凝固因子製剤を補充し、因子レベルのトラフ値を約1~2%に維持することを目標としています。しかし、心理社会的観点から見ると、定期補充療法とは血友病との共生において、心理的側面や情緒的側面に対する積極的、習慣的、予防的なアプローチであることを意味します。血友病は単に身体的状態を指すのではなく、患者やその家族の心理

社会的機能にも影響が及びます。患者とその家族に対する心理社会的支援は血友病ケアの重要な一面であり、患者とその家族に対する心理社会的サポートはとても大切です。

製剤による補充療法が可能な国であっても、凝固因子製剤の入手が遅れたり、患者を血友病治療センターに送るのが遅れたりすることがよくあります。多くの発展途上国では、製剤の入手自体が不可能であり、入手できたとしても、値段が高く、使用できません。

患者が凝固因子製剤による標準的な治療をいつも容易に受けられるとは限らない地域では、看護師や心理療法士、ソーシャルワーカーが、心理社会的支援を提供できます。血友病にうまく対処していくためのプロセスを通じて当事者を支援していくために、教育、情報、思いやり、サポートなどを含む支援を提供します。ソーシャルワーカーや心理療法士は、患者とその家族が生涯この状況を受け入れて生きることを学び、良好な生活の質を享受できるよう手伝うという大きな役割を果たさなければなりません。

治療へのアクセスが難しい発展途上国では、心理療法や理学療法、それらに関連する医療サービスは比較的容易に利用できる場合もあります。同様に、強力な家族の絆と助け合いの文化がある国では、より多くの非公式な心理社会的支援が受けられることもあります。



心理社会的支援とは、患者とその家族が血友病との共生に伴う問題を受け入れ、向き合うときに、直面する数々の困難をできるだけ早く発見し、対応することです。診断時や新たな状況が起こった時に起こり得る様々な情操や思い、感情などを考慮することで、教育者、医療従事者、介護者、両親らが患者を支え、患者が自分の状況を学び、受け入れることを手伝います。知識を得ることで、状況を理解し、困難を乗り越えていく自信が生まれます。これが、最終的に健康的で、活発な実りの多い人生に結びついていきます。

心理社会的サポートの重要な点は、患者に血友病は「疾患」ではなく止血障害であることを認識してもらうことです。この症状は生涯続きますが、身体的、心理的な負の影響を最小化することが重要です。どのような人でも病気になることがあります。血友病患者は時には出血や痛みの症状を経験しますが、四六時中病気であるわけではありません。血友病患者に自分自身の生活を管理し、リスクのある行動を認識し、責任を持つことを学んでもらい、疾患のない人々と自分が同じ人間であると考えるように励ましましょう。誰にも良い日もあれば悪い日もあるのです。

心理的、感情的課題に取り組むことは、血友病患者やその家族が慢性出血性疾患といかに共生していくかを学ぶのを支援する重要な側面です。血友病ゆえの制限をどう受け入れるのかということ以外に、どう幸せで実り多い生活を送るのかについてポジティブなアドバイスを与えることも大切です。血友病は単に人生の1つの側面に過ぎないのですから。心理社会的支援は、アクセスも容易でコスト負担も少なく提供できます。

両親はどのように支えることができますか？

血友病の子供の両親は、子供自身が慢性疾患の現実を受け入れ、子供本来の能力を伸ばすよう最善を尽くすべきです。この発想は兄弟姉妹にも拡大してあげるとよいでしょう。よくあることですが、患者の兄弟姉妹は自分に疾患がないため罪悪感をもちます。疾患が「うつる」かもしれない恐怖感を募らせることもありますし、また両親が血友病の兄弟にばかり注目するので憤りを抱くこともあります。

血友病患者もその家族も、楽観的で建設的な思考と悲観的で否定的な思考の間を揺れ動くことが多々あります。これは正常なことで、徐々に血友病を受け入れていき、障害はあるものの、生産的な生活の仕方を学んでいく中で通らねばならないプロセスです。血友病は生涯にわたる慢性疾患であるために、血友病患者は自分の中の一部は常に「患者」であるという事実に向き合わなくてはなりません。血友病をいかにうまく日常生活に織り込んでいくかを学ぶことで、出血に対して積極的な態度かつ、不必要なリスクを冒さずに生活管理できるようになるでしょう。

小テスト

第4部：健康維持と出血予防

1. 定期的な()や()は、血友病患者の健康維持や、実質的な出血予防や関節損傷の予防に役立ちます。
2. 血友病患者に推奨されているスポーツには、()
()などがあります。
3. 出血頻度の高い血友病患者に推奨できないスポーツには、()
()などがあります。
4. 定期的なエクササイズと共に()は丈夫な筋肉や安定した関節を維持するためのカギになります。
5. 歯のケアとして大切なものには() ()
()があります。
6. ワクチン接種は筋肉注射を避け()で、接種すべきです。
7. 血友病患者は痛み止めに()を服用するべきではありません。
8. ()は血友病患者が血友病と共に生きる課題に取り組み、よりよい生活の質を享受するのに役立ちます。

* 回答は付録をご覧ください。

『絵でわかる血友病』小テスト

第1部：血友病の手引き

1. 血液は血管を通して体内を循環します。大きな血管は()と呼ばれます。より小さな血管は()と呼ばれます。
2. ()が傷つき血液が漏れると出血が起こります。()は出血を緩和するために収縮します。()という血液細胞が傷ついた箇所を覆うために血栓を形成します。
3. ある凝固因子が欠損、またはその因子レベルが低い場合、止血までの時間は通常より(長く／早く)なります。
4. 血友病は一種類しかありませんか?(はい／いいえ)
5. 血友病は伝染しますか?(はい／いいえ)
6. 血友病は両親の()、具体的には()染色体を通して遺伝する出血性疾患です。
7. X染色体とY染色体の組み合わせが性別を決定します。男性は()染色体と()染色体をもって生まれます。女性は2本の()染色体をもって生まれます。
8. 血友病の男性はすべての(娘／息子)に血友病遺伝子を承継します。
9. 保因者に子供が出来た場合、その子供が遺伝子を承継する確率は(2人に1人／4人に1人／常に承継)。

第2部：出血の評価と管理

1. 明らかな理由なく起こる内出血や青あざは()出血と呼ばれます。
2. 2つの骨が接合する箇所を()と呼びます。
3. 骨端は()と呼ばれる滑らかな表面で覆われています。
4. 骨の一部は関節包により支えられています。関節包の内側を()と呼びます。
5. 出血の初期にみられる2つの兆候は()()です。
6. 関節内出血が最もよく起こりやすい3つの箇所は()、()、()です。
7. 関節内出血の長期的合併症は2つ挙げると()と()です。
8. 筋肉内出血の兆候は()です。

9. 大部分の筋肉内出血は()、()、()
で起こります。

10. 腸腰筋は()の位置にあります。

11: ()と()の出血は重大で生命を脅かすことが
あります。

第3部:出血の治療

1. 出血治療の応急処置は() () ()
()です。

2. 止血に使用される血液製剤を2つに分けると()と()です。

3. 点滴とは()。

4. 静脈穿刺とは()。

5. ()
()することで注射による感染を避けることが可能です。

6. 「異物」として認識される物質を排除するために体内で生成される抗体を()
と呼びます。血友病患者に凝固因子製剤を投与すると、凝固因子に対して身体の免疫機構が反応する
可能性があり、その結果、凝固因子が無効化されてしまいます。

第4部:健康維持と出血予防

1. 定期的な()や()は血友病患者の健康維持や、
実質的な出血予防や関節損傷の予防に役立ちます。

2. 血友病患者に推奨されるスポーツには()
()などがあります。

3. 出血頻度の高い血友病患者に推奨できないスポーツには、()
()などがあります。

4. 定期的なエクササイズと共に、()は丈夫な筋肉や安定した関節を維持する
ためのカギになります。

5. よい歯のケアは() () ()
()です。

6. ワクチン接種は筋肉注射を避け()で、接種すべきです。

7. 血友病患者は痛み止めに()を服用するべきではありません。

8. ()は血友病患者が血友病と共に
生きる課題に取り組み、よりよい生活の質を享受するのに役立ちます。

『絵でわかる血友病』小テスト回答

第1部:血友病について

- 8) 動脈、静脈、毛細血管
- 9) 毛細血管、毛細血管、血小板
- 10) より長い
- 11) いいえ
- 12) いいえ
- 13) 遺伝子、X
- 14) XとY、X
- 15) 娘
- 16) 2人に1人(50%)

第2部:出血評価と管理

- 1) 突発性
- 2) 関節
- 3) 軟骨
- 4) 滑膜
- 5) 関節がチクチクして熱をもち、その後腫れることです。
- 6) 肘、膝、足首
- 7) 滑膜が炎症(腫れて赤くなる)、滑膜が慢性炎症状態(関節がひどく腫れる)
- 8) 筋肉がこわばり痛み腫れる、筋肉出血の患部にチクチクした痛みやしびれがある
- 9) 太もも、ふくらはぎ、上腕
- 10) 腰部(前面)
- 11) 頭部、神経系

第3部:出血の対処

- 1) 安静、冷却、固定、圧迫、挙上
- 2) 凝固因子製剤、クリオプレシピテート(または血漿や全血)
- 3) 治療用製剤や薬を静脈内に注射することです
- 4) 静脈に注射針を刺すことです
- 5) 手洗い、滅菌注射針使用、注射針を適切に保管し廃棄する、こぼれた血を適切に処理する
- 6) インヒビター

第4部:健康維持と出血予防

- 1) エクササイズ、運動
- 2) 水泳、卓球、ウォーキング、釣り、ダンス、バドミントン、セーリング、ゴルフ、ボーリング、ビリヤード、サイクリング
- 3) ラグビー、サッカー、アメリカン・フットボール、空手、レスリング、オートバイ、柔道、アイスホッケー、スケートボード
- 4) 良質な栄養
- 5) 歯磨き、フロス、定期検診
- 6) 皮下注射
- 7) アセチルサリチル酸(ASA、アスピリンなど)
- 8) 心理社会的サポート

用語集

活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) : 血液の凝固能力を調べる検査の一つ。通常、プロトロンビン時間と共に測定する。APTT延長は血液凝固第VIII、IX因子、XI因子、XII因子欠損などで見られる。

活性型プロトロンビン複合体濃縮製剤 (APCC) : 血液凝固第VII因子や第IX因子、第X因子等様々な不活性化および活性化ビタミンK依存性凝固因子を含む血漿由来製剤の一つ。(FEIBA®)

補助療法 : 基本的な治療法とともに実施される補助的な治療。

羊水穿刺 : 細い注射針で子宮内から羊水を少量採取する。

羊水 : (子宮内にある) 羊膜腔を満たす液体。胎児は子宮体内で羊水中に浮遊している。

免疫既往反応 : 免疫システムの記憶メカニズムで、過去に遭遇した異物の記憶があると、次にその異物が投与されると、それに対する抗体の産生を爆発的に引き起こす。血友病では、インヒビター患者に凝固因子製剤を投与すると、5-7日目に急速にインヒビタータイター(力価)が上昇する。

アナフィラキシー : 重度のアレルギー反応。呼吸不全などを起こすことがある。

抗体 : 異物と認識した物質を排除する(免疫反応)ために体内で作られされるタンパク質。

抗線維素溶解薬 : 血液の塊を溶かす働き(線溶という)を抑えて、止血能を高める薬。線維素溶解抑制因子とも言う。

動脈 : 血液を心臓から体全体に送り出す血管。体内には動脈が何種類かある。

関節症 : 持続的な炎症により起こる関節の変形。

無菌 : 細菌などで汚染されていない状態のこと。

生殖補助医療妊娠 : 体外受精をはじめとする不妊治療による妊娠。

ベセスダ単位 : インヒビターの強さ(力価)を表わす単位。凝固因子の活性を50%に中和する力価を1ベセスダという。

大量投与(ボラス) : 短時間に高濃度の治療用製剤を注入する。

バイパス止血製剤 : 血液凝固第VIII因子やIX因子がなくても、止血能が得られる製剤。インヒビターの患者に使用される。活性型プロトロンビン複合体濃縮製剤(APCC)や遺伝子組み換え活性型第VII因子製剤がある。

毛細血管 : 血液を体内全域に運搬するためのネットワークを形成する微小の血管群。体内には多くの毛細血管がある。

保因者 : 疾患を起こす遺伝子を保有する人。正常な遺伝子も保有するため、通常、症状は現れない。保因者の子供に疾患が発症する可能性がある。

遠心分離: 高速で回転させることにより(遠心)、成分を分離する。

軟骨: 骨端を覆う弾力性のある組織。関節の運動を円滑にする。

絨毛膜絨毛: 胎盤を構成する組織。母体の栄養を胎児に運搬するのが主な役割である。

絨毛採取(CVS): 極細の針で腹部または膣を通じて胎盤の絨毛膜絨毛のサンプルを採取する。

染色体: 人間や動物、植物の細胞核に存在し、たんぱく質とDNAからなる。合計46本の染色体があるが、染色体のうち2本の性染色体(X、Yと呼ばれる)が人の性別を決定する。女性の細胞はX染色体2本(XX=女子)、男性の細胞はX染色体1本とY染色体1本(XY=男子)を有している。

慢性滑膜炎: 関節を包んでいる滑膜の炎症が続く状態。

肝硬変: HCVなどによる慢性肝炎が続いた結果、肝臓組織の線維化が進み、肝機能が失われた状態。

血餅: 凝固因子により形成された血液の塊。

凝固因子: 血漿中の因子で、止血のための血餅を形成するために働く因子。

凝固: 体内で出血が止血されるプロセス。

凝固検査: 血液の凝固能検査。

圧迫: 出血に圧迫を加えるとは、弾性ストッキングや弾性ラップを使用してそれ以上の腫れを抑えるようにしっかり圧力をかけることや、サポートすることである。

クリオプレシピテート: 血漿から作られる治療用製剤で、第VIII因子やフォン・ヴィレブランド因子などのタンパク質を含むが、第IX因子は含まれない。出血の治療や予防のために、一定の時間をかけて静脈から輸注する。

密度勾配: 密度の異なる液体を用いて、死滅した精子細胞や白血球など不要な物質から健康な精子を分離する方法。

デスマプレシン(DDAVP): 人の第VIII因子を上昇させる合成薬だが、血液製剤ではない。軽度血友病Aやある種のフォン・ヴィレブランド病の治療に用いる。

挙上: 挙上とは、応急処置において患部を心臓より高い位置に置くこと。出血や腫れを抑えるのに役立つ。

胚胎: 子宮内成長期が最初の8週間から12週間期の受精卵。

鼻(出)血: 鼻粘膜からの出血。

イプシロンアミノカプロン酸(EACA): 抗線維素溶解性薬剤。通常、血餅を溶かすプラスミン酵素の活動を抑制する。

投与(曝露)日数: 出血の治療として凝固因子製剤を輸注した日数。

凝固因子製剤:欠損した第VIII因子や第IX因子を静脈注射によって補充する治療用製剤。凝固因子製剤はヒト血漿から作り、乾燥・粉末化する。輸注前に溶液で溶かす。詳細情報は「遺伝子組換え」参照。

胎児の性別検査／胎児の性を識別:母体の血液、もしくは、子宮の超音波検査により胎児の性別を識別する

新鮮凍結血漿 (FFP):全血から赤血球、白血球、血小板を取り除き、凝固因子を含む血漿を凍結させて作られた血液製剤。

遺伝子:遺伝子は身体的设计図である。例えば、遺伝子の種類により、人の髪の毛や目の色が決まる。血友病は遺伝子を通して遺伝する。

遺伝カウンセリング:カップルが特定の疾患や障害が遺伝する可能性について理解することを助け、また選ぶことが出来る選択肢を提示することによって、よりよい選択ができるようにする医療サービス。

妊娠期間:受精から分娩(出産)までの子宮内で胎児が成長する期間

半減期:凝固因子製剤を輸注後の活性が半分に落ちるまでにかかる時間。第VIII因子の半減期は8～12時間。第IX因子の半減期は約18時間だが、それ以降の半減期は約24時間に延長する。

関節内出血:肩、肘、股関節、膝、足首等の関節腔内への出血

血腫:臓器や組織内に生じた凝血塊。

血友病:血液凝固第VIII因子や血液凝固第IX因子が不足していることにより起こる出血性疾患。

血友病A:血液凝固第VIII因子が不足、または活性レベルが低いために起こる出血性疾患。

血友病B:血液凝固第IX因子が不足、または活性レベルが低いために起こる出血性疾患。

血友病性関節症:繰り返す関節腔内への出血により起こる進行性の関節障害。どの関節でも関節症を起こす可能性はあるが、関節症をおこしやすい関節は、出血頻度の高い膝、肘、足首、股関節、肩である。

血友病性関節炎:反復出血により起こる関節の炎症で、通常は痛みと腫れを伴う。反復出血により、関節軟骨は破壊され、時には関節を動かせなくなる。

出血:流血や失血などの総称で、内出血や皮膚表面の出血を含む。凝固因子や血小板等、止血に必要な血液の成分が不足することで起こりやすくなる。

ヘパリン:抗凝固薬の一つである。肺や肝臓組織内に存在する。

肝炎:血液製剤などを介した肝炎ウイルスの感染により起こる。最も一般的なウイルス性肝炎はA型肝炎、B型肝炎、C型肝炎ウイルスである。スクリーン検査とウイルス不活化法の導入により、凝固因子製剤によるB型肝炎、C型肝炎の感染リスクはほぼ消失した。A型肝炎の場合、現在のウイルス不活化法に抵抗性を持っているが、ワクチン接種が可能である。血友病患者はA型肝炎、B型肝炎双方のワクチン接種を受けることが望ましい。

高活性抗レトロウイルス療法 (HAART):HIVウイルスの増殖を抑える非常に効果的な併用薬物療法。

在宅療法:病院外で製剤の輸注や注射による治療をこなうこと。通常は自宅で行う。

肥大:既存の細胞の膨張によって組織または器官が大きくなる。

子宮卵管造影検査:X線検査で、子宮腔から卵管までの開存性、閉塞の有無などを調べる検査。

固定:動かないようにすること。

免疫寛容導入 (ITD) 療法:免疫寛容を誘導するために数か月間にわたり凝固因子製剤を反復投与する。

輸注:治療用製剤や溶液、薬を静脈に注射すること。

インヒビター:異物として認識される抗原(血友病Aの場合、血液凝固第VIII因子)を排除するために、体内で生成される抗体(タンパク質)。

受精:性行為、または生殖補助医療などの人工的な方法で精子と卵子を融合させること。

併発感染:他の疾患中に併発する感染。

頭蓋内出血:頭部内部での出血。

卵細胞質内精子注入法 (ICSC):男性の睾丸から直接採取した精子の1つを女性の卵子に直接注入するプロセス。

筋肉内:筋肉の中。

体外受精:研究室で受精させた卵子を子宮に着床させる。

関節:骨と骨が連結する箇所。

関節腔:関節内で2本の骨の間にある部位。

凍結乾燥:溶液を凍結後、真空内で液体成分を蒸発させ、溶液から固形物質を分離するプロセス。

月経過多:月経中の過度な出血

軽症(血友病):血友病患者のうち、血液凝固第VIII因子または第IX因子レベルが5~40%の患者

中等症(血友病):血友病患者のうち、血液凝固第VIII因子または第IX因子レベルが1~5%の患者

運動率:精子総数のうち、正常な運動をしている精子の割合

筋痙攣:意図せず起こる筋肉の収縮で、痛みを伴う。

神経:体内で痛みなどのメッセージを伝達する線維。

非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs):ステロイドが含まれていないイブプロフェンなどの痛みや発熱を軽減する薬。

オン・デマンド療法:(出血が起こる前に出血予防のために治療するのではなく)出血が起こった時に行う出血治療。

病原体:病気を起こす微生物。

骨盤形態検査:骨盤の形状を評価する検査

血漿:血液から血球成分を除いたもので、フィブリノゲンと凝固因子を含有する。

プラズマ・フェレーシス(血漿交換法):供血者から規定単位の血液を採血し、血液中から血漿をもらい受け、血液細胞は供血者体内の血流に戻す方法。全血提供に比べプラズマ・フェレーシスでの供血者は回復が早い。供血者は一度の供血でより多くの血漿を提供でき、またより頻繁に供血できる。

血小板:ディスク状の形をした血液細胞のひとつで、動脈や静脈、毛細血管の破損箇所を塞ぎ一次血栓を作る。

ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)技術:DNAを増幅させる方法

着床前遺伝子診断(PGD):1989年にロンドンのハマースミス病院で開発された技術で、受精卵が子宮に着床する前に、特定の遺伝性疾患を検出すること。

定期補充療法:血友病における定期補充療法とは、トラフ値を約1~2%に維持することで、突発的な出血を予防するために凝固因子製剤を定期的に投与することを指す。

腰筋:股関節や背骨を動かすのを助ける鼠径部(腰部の前面部分)周辺の筋肉

心理社会的:情緒や心理的な側面のことを指す

劣性:遺伝学において劣性遺伝子とは、二つの遺伝子(父親からと母親から一つずつ)が揃った場合のみ、その形質を発現する遺伝様式をいう。

リコンビナント(組換え型):人の血液から分離したものと違い、研究所で製造する濃縮製剤の種類。遺伝子組換え凝固因子は、人の凝固因子をハムスターの細胞などに複製させたもの。

投薬計画:処方薬剤の投与スケジュール。

敗血症:血流中に細菌などが存在することで起こる全身性疾患で、炎症の広がりや凝固経路が活性化することなどが特徴。

HIV陽性と陰性のカップル:当該カップルのHIV検査結果で、二人が陽性と陰性に分かれる場合。

血清反応陰性:血清を用いた検査の結果で陰性が示されること。すなわち感染していないことを示す。

血友病(重症):血友病患者のうち、血液凝固第VIII因子または第IX因子レベルが1%未満の患者

精子洗浄:精液から精子を分離採取し、死滅した精子、白血球、その他の不要な物質を取り除く方法。

突発性出血:明確な理由なく、突然起こる出血。

滑膜:関節は関節包に包まれているが、滑膜は関節包を構成する内側の膜である。滑りやすく油分の多い液体を産出する特別な細胞で成り立っており、関節が滑らかに動くのを助ける。

滑膜整復:滑膜を除去するために、関節内に化学物質もしくは放射性同位元素等の物質を直接注射すること。通常、この処置を早期に行なえば、出血軽減に非常に効果的である。

滑膜切除術:炎症を起こした滑膜の除去もしくは切除。

血栓塞栓性合併症:血管内で血栓が形成されてしまう合併症。静脈内に血栓が形成される深部静脈血栓症や、動脈が閉塞する脳血管発作(脳卒中)などがある。

血栓症:血管(動脈または静脈)内に血栓が形成され、閉塞すること。

力価(タイター):効果の度合いを示す。血友病領域では、血液中に含まれる抗体(インヒビター)の強さを示すのに使う。

免疫寛容:インヒビター患者において、血液凝固第VIII因子または第IX因子のインヒビターが消失し、その後、第VIII因子、第IX因子製剤投与しても再発しない場合、免疫寛容が成立したという。

トラネキサム酸:血栓溶解を抑える抗線維素溶解性薬剤。血栓を溶解するプラスミン酵素活性を抑える。

経腹:局所麻酔下で、開腹して子供を取り出すこと。

経膣:膣を経由して、子供を産むこと。(自然分娩)

トラフ凝固因子値:凝固因子製剤を輸注する前の凝固因子活性の最低値。

異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD):伝播性海綿状脳症(TSE)の一種。この疾患は中枢神経系が破壊され、最終的には死に至る。通常、牛海綿状脳症(BSE)、別名「狂牛病」に感染した牛の肉を食べることで起こる。

血管拡張/乱調反応:身体の一部により多く血液を送れるように静脈の直径が広がる。

静脈:心臓から組織に運ばれた血液を心臓に戻す血管。

静脈穿刺:静脈に注射針を刺すこと。採血や静脈注射の際に行う。

静脈アクセスデバイス(VAD):外科処置により体内に埋め込まれた小さな器具(デバイス)。輸注にあたり、針を容易に繰り返し刺せるようにするためのものである。

ウイルス不活化:ウイルスを死滅、または除去するプロセス。

参考文献

- Costa, J.M., E. Gautier, and A. Benachi. "Genetic analysis of the fetus using maternal blood." *Gynecology Obstetric Fertility* 32 (2004): 646-50
- DiMichele, D.M. *Inhibitors in Hemophilia: A Primer*. Revised Edition. World Federation of Hemophilia, 2004.
- Doak, Leonard G., et al. *Pfizer Principles for Clear Health Communication*. 2nd edition. Pfizer. Falvo, Donna R. *Effective Patient Education: A Guide to Increased Compliance*. 3rd edition. 2004.
- Geradts, J., A. Handyside, J. Harper, et al. "ESHRE Pre-implantation Genetic Diagnosis Consortium: data collection 11 May." *Himab Reproduction* 15 (2000): 2673-83.
- Kanzer-Lewis, G. *Patient Education: You Can Do It! A Practical Guide to Teaching and Motivating Patients*. American Diabetes Association, 2003.
- Kasper, C.K. *Diagnosis and Management of Inhibitors to Factors VIII and IX*. World Federation of Hemophilia, 2004.
- Kasper, C.K. *Hereditary Plasma Clotting Factor Disorders and Their Management*. Revised Edition. World Federation of Hemophilia, 2004.
- Klug-Redman, B. *The Practice of Patient Education*. 9th edition. Mosby Inc., 2001.
- Lavery, S., R. Aurell, C. Turner, et al. "Patients' perspectives of Pre-implantation genetic diagnosis and its psychological impact." Presented at Annual Meeting of European Society of Human Reproduction and Embryology, Bologna, June 2000.
- Lavery, S., R. Aurell, C. Turner, D. Taylor, & R. Winston. "An Analysis of the Demand for the Cost of Pre-implantation Genetic Diagnosis in the United Kingdom." *Prenatal Diagnosis* 19 (1999): 1205-8.
- Lorig, K., et al. *Patient Education: A Practical Approach*. 3rd edition. Sage Publications, 2001.
- Miller, R. *Genetic Counselling for Hemophilia*. World Federation of Hemophilia, 2002.
- Oyesiku, J. and C. Turner. "Reproductive choices for couples with haemophilia." *Haemophilia* 8 (2002): 348-352.
- Pertl, B. and D.W. Bianchi. "Fetal DNA in Maternal Plasma: emerging clinical application." *Obstetrics Gynaecology* 98 (2001): 483-90.
- Pilu, G. and K. Nicoloides. *Diagnosis of Fetal Abnormalities*. The Parthenon Publishing Group, London, 2003.
- Semprini A., P. Levy-Setti, M. Bosso, M. Ravizza, A. Taglioretti, P. Sulpizio, et al. "Insemination of HIV-negative women with processed semen of HIV positive partners." *Lancet* 340 (1992): 1317-9.
- Souiss I., J. Harper, A. Handyside, & R. Winston. "Obstetric outcome of pregnancies resulting from embryos biopsied for pre-implantation diagnosis of inherited disease." *Br J Obstetrics Gynaecology* 8 (1996): 784-8.
- Wellisch D., A. Hoffman, S. Goldman, J. Hammerstein, K. Klein, & M. Bell "Depression and anxiety symptoms in women at high risk for breast cancer; pilot study of a group intervention." *American Journal of Psychiatry* 156 (1999): 1644-5.
- Wilde, J.T. *HIV and HCV Co-infection in Hemophilia*. World Federation of Hemophilia, 2003.
- World Federation of Hemophilia. *Guidelines for the Management of Hemophilia*, 2005.

ワイス (Wyeth) 社の無制限の教育助成金により作成しました。

世界血友病連盟

1425 René Lévesque Boulevard West, Suite 1010

Montréal, Québec H3G 1T7

CANADA

Tel.: (514) 875-7944

Fax: (514) 875-8916

E-mail: wfh@wfh.org

Internet: www.wfh.org

