# 稀な凝固因子 欠乏症とは





#### 世界血友病連盟(WFH)発行

© World Federation of Hemophilia 2009

世界血友病連盟(WFH)は、非営利の血友病/出血性疾患団体による教育目的のWFH出版物の再配布を推奨しています。

本出版物の再印刷、再配布、翻訳の許可を取得するには、下記の広報部の住所までご連絡ください。

本出版物のPDFファイルはWFHのホームページwww.wfh.orgより英語、フランス語、スペイン語、アラビア語、ロシア語、中国語でご覧いただけます。

追加の印刷版につきましては、下記にご注文ください。

#### 世界血友病連盟

1425 René Lévesque Boulevard West, Suite 1010 Montréal, Ouébec H3G 1T7

CANADA

Tel.: (514) 875-7944 Fax: (514) 875-8916 mail: wfh@wfh.org

世界血友病連盟は医療行為を行っておらず、いかなる状況においても、特定の個人向けの特定の治療法は推奨しておりません。製剤投与スケジュールやその他の治療計画は継続的に見直されますし、新たな副作用が確認されることもあります。WFHは明示または黙示を問わず、本出版物中の薬剤の投与量やその他の治療における推奨事項の正確性は保証しません。上記の理由から、本出版物で紹介されている薬剤の投与を開始する前に、医療者の助言、または製薬会社から提供された添付文書・印刷物による指示を参照されることを強くお勧めします。世界血友病連盟は特定の治療用製品または製造会社の推奨はしておりません。製品名の紹介はWFHの推奨を意味するものではありません。

# 目次

はじめに	2
第 因子(フィブリノゲン)欠乏症	3
第11因子(プロトロンビン)欠乏症	6
第V因子欠乏症	8
第V因子および第VIII因子の重複欠乏症	10
第VII因子欠乏症	12
第X因子欠乏症	14
ビタミンK依存性凝固因子欠乏症	16
第XI因子欠乏症	18
第XIII因子欠乏症	20
治療オプション	22
凝固因子欠乏症として生きていく際のコツ	25
表1:稀な凝固因子欠乏症の特徴	28
表2:稀な凝固因子欠乏症の出血症状	29

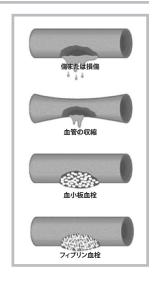
## はじめに

#### 凝固因子欠乏症とは

凝固因子とは、出血を抑える血液中のタンパク質のことです。

血管が傷つくと、血管壁は傷ついた箇所の 血流を抑えるために収縮します。次に、出 血を止めるために血小板と呼ばれる血液 細胞が傷ついた箇所にくっつき、血管表面 に沿って広がります。同時に、血小板の中 の小さな袋から化学信号が出され、出血箇 所に他の細胞も集めて、血小板血栓と呼ば れるものを形成するために塊をつくります。

活性化された血小板の表面では、(凝固カスケードとして知られる)一連の複雑な化



学反応が起こり、多くの凝固因子がフィブリン塊を作るために協力して働きます。フィブリン塊は止血のための網の目のような働きをします。

凝固因子は未活性の状態で血液中を循環しています。血管が傷つくと凝固カスケードが働き始め、それぞれの凝固因子が一定の順序で活性化され、血餅を形成します。凝固因子はローマ数字で表されます(例、第I因子またはFI)

#### 稀な凝固因子欠乏症とは

いずれかの凝固因子が欠乏している、または正常に機能しない場合、凝固カスケードがブロックされます。そうすると、血餅が形成されず、止血まで通常よりも長引くことになります。

第VIII因子欠乏症は血友病A、第IX因子欠乏症は血友病Bとしても知られています。稀な凝固因子欠乏症も出血性疾患で、1つ以上の凝固因子(第I、II、V、V+VIII、VII、X、XI、XIII因子)が欠乏、もしくは正常に機能していません。これら疾患が診断されるのも稀であり、まだ十分に解明されていません。実際、これらの多くはここ40年間に発見されたものです。

# 第1因子(フィブリノゲン)欠乏症

第I因子(フィブリノゲンとも呼ぶ)欠乏症は、第I因子の問題により引き起こされる遺伝性出血性疾患です。身体が生成するフィブリノゲンが正常より少ない、またはフィブリノゲンが正常に機能しないため、凝固反応が途中でブロックされ、血餅が形成されません。

第I因子欠乏症は、先天性フィブリノゲン欠乏症として知られるいくつかの関連疾患の総称です。無フィブリノゲン血症(フィブリノゲンが完全に欠乏している)、および低フィブリノゲン血症(フィブリノゲンの量が少ない)は量的欠乏症で血液中のフィブリノゲンの量に異常があることを意味します。これに対し、異常フィブリノゲン血症は質的欠乏症であり、フィブリノゲンが正常に機能しません。機能異常低フィブリノゲン血症はフィブリノゲンの量の少なさと機能異常が組み合わさった疾患です。

無フィブリノゲン血症は常染色体劣性遺伝疾患で、両親のいずれも子供に遺伝する欠損遺伝子を保有していることを意味します。他のすべての常染色体劣性遺伝疾患と同様に、無フィブリノゲン血症疾患は、近親者間の結婚が一般的な地域でより頻繁に認められています。低フィブリノゲン血症、異常フィブリノゲン血症、機能異常低フィブリノゲン血症は、いずれも劣性(両親とも保因者)である場合と優性(両親のいずれかが保因者で遺伝子を承継する)である場合があります。いずれの第I因子欠乏症も男女共に発症します。

#### 症状

第I因子欠乏症の症状は、患者の疾患の病型により異なります。

#### 無フィブリノゲン血症

#### よくある症状

- 鼻血(鼻出血)
- 青あざが出来やすい
- 重度で長期間の月経出血(月経過多)
- 筋肉出血

- 関節内出血(出血性関節症)
- 出産時の臍帯断端からの出血
- 口腔内出血(特に歯科処置、抜歯後)
- 受傷時・後、手術時・後、出産時・後の異常出血
- 割礼後の異常出血
- (流産を含む)妊娠中の問題

#### その他の報告された症状

- 胃腸の出血(消化管出血)
- 中枢神経系(脳と脊髄)の出血
- 血栓の形成(血栓症)

#### 低フィブリノゲン血症

症状は無フィブリノゲン血症に見られる症状と似ています。一般的に血液中の第I因子の量が少ないほど、症状は頻繁かつ重症になります。

#### 異常フィブリノゲン血症

症状は(正常な量の)フィブリノゲンの機能の状態により異なります。 症状が全くない人もいます。(無フィブリノゲン血症で見られるのと 同様の)出血や、出血の代わりに血栓症の兆候(血管内の異常な血 餅)を経験する人もいます。

#### 機能異常低フィブリノゲン血症

症状は生成されるフィブリノゲンの量と機能の状態により異なります。

#### 診断

第I因子欠乏症は血液中のフィブリノゲンの量を測定する特定の検査を含め、様々な血液検査により診断されます。ただし、フィブリノゲンの量が少ない、または正常に機能しない場合、肝臓疾患、腎臓疾患等、他の疾患の原因の場合があります。

出血性疾患と診断する前に、そのような疾患の可能性を除外しておくことが必要です。診断のための検査は血友病/出血性疾患治療センターの専門家により実施される必要があります。

#### 治療

第I因子欠乏症には使用可能な3つの治療法があります。これらはすべてヒト血漿から製造されています。

- フィブリノゲン製剤
- クリオプレシピテート
- 新鮮凍結血漿(FFP)

フィブリノゲン補充療法後に合併症が起こることがあるため、血餅の過剰な形成を抑制するための治療が行われる場合もあります。

低フィブリノゲン血症、異常フィブリノゲン血症患者の多くは治療の必要がありません。第I因子欠乏症の女性の月経過多は、ホルモン避妊薬(経口避妊薬)または抗線溶薬により抑えられる場合があります。

**治療オプションの**詳細につきましては22ページをご覧ください。

# 第11因子(プロトロンビン)欠乏症

第II因子(プロトロンビン)欠乏症は、第II因子の問題により引き起こされる遺伝性出血性疾患です。身体が生成するプロトロンビンが正常より少ない、またはプロトロンビンが正常に機能しないため、凝固反応が途中でブロックされ、血餅が形成されません。

第II因子欠乏症は常染色体劣性遺伝疾患で、両親共に子供に遺伝する欠損遺伝子を保有していることを意味します。またこの疾患は男女共に発症します。第II因子欠乏症は非常に稀な疾患ですが、他のすべての常染色体劣性遺伝疾患と同様に、この疾患は、近親者間の結婚が一般的である地域でより頻繁に認められています。

第II因子欠乏症は、他の凝固因子欠乏症と共に遺伝している場合があります(詳しくは16ページの「ビタミンK依存性凝固因子欠乏症」をご覧ください)。また、肝臓疾患、ビタミンK欠乏症、Coumadin®(クマジン)等の抗凝固剤投与の結果、発症することがあります。この後天性第II因子欠乏症は、遺伝性の欠乏症よりも多くみられます。

#### 症状

第II因子欠乏症の症状は人により異なります。一般的に、血液中の第II因子の量が少ないほど、症状は頻繁かつ重症になります。

#### よくある症状

- 鼻血(鼻出血)
- 青あざが出来やすい
- 重度で長期間の月経出血(月経過多)
- 関節内出血(出血性関節症)
- 筋肉出血
- 口腔内出血(特に歯科処置、抜歯後)

#### その他の報告された症例

- 胃腸の出血(消化管出血)
- 出産時の臍帯断端からの出血

■ 受傷時・後、手術時・後、出産時・後の異常出血

#### 稀にある症状

- 中枢神経系(脳と脊髄)の出血
- 尿に血液の混入(血尿)

#### 診断

第II因子欠乏症は様々な血液検査により診断されます。医師は血中の第II、第V、第VII、第X因子の量を測定する必要があります。診断のための検査は血友病/出血性疾患治療センターの専門家により実施される必要があります。

#### 治療

第II因子欠乏症には使用可能な2つの治療法があります。2つともヒト血漿から製造されています。

- プロトロンビン複合体製剤(PCC)\*
- 新鮮凍結血漿(FFP)

第II因子欠乏症の女性の月経過多は、ホルモン避妊薬(経口避妊薬) または抗線溶薬により抑えられる場合があります。

治療オプションの詳細につきましては22ページをご覧ください。

\*日本で使用できるPCCは日本製薬社のPPSB-HT「ニチヤク」のみで、 入手困難な場合には、バクスアルタ社の活性化プロトロンビン複合体 製剤(aPCC)で代用可能です。

# 第V因子欠乏症

第V因子欠乏症は、第V因子の問題により引き起こされる遺伝性出血性疾患です。身体が生成する第V因子が正常より少ない、または第V因子が正常に機能しないため、凝固反応が途中でブロックされ、血餅が形成されません。

第V因子欠乏症は常染色体劣性遺伝疾患で、両親のいずれも子供に遺伝する欠損遺伝子を保有していることを意味します。またこの疾患は男女共に発症します。第V因子欠乏症は非常に稀な疾患ですが、他のすべての常染色体劣性遺伝疾患と同様に、この疾患は近親者間の結婚が一般的である世界の地域でより頻繁に認められています。

#### 症状

第V因子欠乏症の症状は一般的に軽度です。全く症状のない人もいます。ただし重度の第V因子欠乏症の子供は非常に早期に出血することがあります。また一部の患者では幼い頃から中枢神経系(脳と脊髄)の出血を経験します。

#### よくある症状鼻血

- 鼻血(鼻出血)
- 青あざが出来やすい
- 重度で長期間の月経出血(月経過多)
- 口腔内出血(特に歯科処置、抜歯後)

#### その他の報告された症状

- 胃腸の出血(消化管出血)
- ■筋肉出血
- 受傷時・後、手術時・後、出産時・後の異常出血

#### 稀にある症状

- 関節内出血(出血性関節症)
- 中枢神経系(脳と脊髄)の出血

#### 診断

第V因子欠乏症は様々な血液検査により診断されます。診断のための検査は血友病/出血性疾患治療センターの専門家により実施される必要があります。異常な第V因子レベルの人は、全く別の疾患である第V因子/第VIII因子の重複欠乏症の可能性を除外するため、第VIII因子レベルも検査してもらう必要があります(10ページ参照)。

#### 治療

通常、第V因子欠乏症は重度の出血または手術前にのみ治療が必要となります。第V因子のみが含まれている製剤はないため、通常治療には新鮮凍結血漿(FFP)が使用されます。第V因子を含む血小板の輸血も時にはオプションとなります。

第V因子欠乏症の女性の月経過多は、ホルモン避妊薬(経口避妊薬) または抗線溶薬により抑えられる場合があります。

治療オプションの詳細につきましては22ページをご覧ください。

# 第V因子/第VIII因子の重複欠乏症

第V因子/第VIII因子の重複欠乏症は、第V因子および第VIII因子の問題により引き起こされる遺伝性出血性疾患です。第V因子および第VIII因子の量が正常よる少ないため、凝固反応が途中でブロックされ、血餅が形成されません。第V因子および第VIII因子の重複欠乏症は単独の第V因子欠乏症、第VIII因子欠乏症(血友病A)とは全く別の疾患です。

第V因子および第VIII因子の重複欠乏症は常染色体劣性遺伝疾患で、両親のいずれも子供に遺伝する欠損遺伝子を保有していることを意味します。また、男女共に発症します。これは非常に稀な欠乏症ですが、他のすべての常染色体劣性遺伝疾患と同様に、この疾患は近親者間の結婚が一般的である地域でより頻繁に認められています。大部分は地中海周辺、特にイスラエル、イラン、イタリアで認められています。

通常、この疾患は第V因子および第VIII因子を細胞外および血流へ 運搬する能力に影響する単一の遺伝子の欠損により引き起こされ、2 つの凝固因子の遺伝子の問題によって引き起こされるものではあり ません。

#### 症状

第V因子および第VIII因子の重複欠乏症は、それぞれの凝固因子欠乏症に比べて出血がひどくありません。第V因子および第VIII因子の重複欠乏症の症状は、一般的に軽度です。

#### よくある症状

- ■皮膚の出血
- 重度で長期間の月経出血(月経過多)
- 口腔内出血(特に歯科処置、抜歯後)
- 割礼後の異常出血
- 受傷時・後、手術時・後、出産時・後の異常出血

#### その他の報告された症状

■ 鼻血(鼻出血)

#### 稀にある症状

- 関節内出血(出血性関節症)
- ■筋肉の出血

#### 診断

第V因子・第VIII因子の重複欠乏症は、各凝固因子のレベルが正常より低いかどうかを測定する様々な血液検査により診断されます。診断のための検査は血友病/出血性疾患治療センターの専門家により実施される必要があります。

#### 治療

第V因子・第VIII因子の重複欠乏症には使用可能な3つの治療法があります。

- 第VIII因子製剤
- 新鮮凍結血漿(FFP)
- デスモプレシン

第V因子・第VIII因子の重複欠乏症の女性の月経過多は、ホルモン避妊薬(経口避妊薬)または抗線溶薬により抑えられる場合があります。

治療オプションの詳細につきましては22ページをご覧ください。

# 第VII因子欠乏症

第VII因子欠乏症は、第VII因子の問題により引き起こされる遺伝性 出血性疾患です。身体が生成する第VII因子が正常より少ない、また は第VII因子が正常に機能しないため、凝固反応が途中でブロック され、血餅が形成されません。

第VII因子欠乏症は常染色体劣性遺伝疾患で、両親のいずれも子供に遺伝する欠損遺伝子を保有していることを意味します。また男女共に発症します。第VII因子欠乏症は非常に稀な疾患ですが、すべての常染色体劣性遺伝疾患と同様に、これらの疾患は近親者間の結婚が一般的な地域でより頻繁に認められています。

第VII因子欠乏症は他の凝固因子欠乏症と共に遺伝している場合があります(詳しくは16ページの「ビタミンK依存性凝固因子欠乏症」をご覧ください)。また、肝臓疾患、ビタミンK欠乏症、Coumadin®(クマジン)等の抗凝固剤投与の結果、発症することがあります。

#### 症状

第VII因子欠乏症の症状は人によって異なります。一般的に、血液中の第VII因子の量が少ないほど、症状は頻繁かつ重症になります。第VII因子レベルが非常に低い人は重篤な症状を引き起こすことがあります。

#### よくある症状

- 鼻血(鼻出血)
- 青あざが出来やすい
- 重度で長期間の月経出血(月経過多)
- 口腔内出血(特に歯科処置、抜歯後)
- 頭蓋内出血(新生児)
- 割礼後の異常出血

#### その他の報告された症例

■ 胃腸の出血(消化管出血)

- 関節内出血(出血性関節症)
- 筋肉出血
- 中枢神経系(脳と脊髄)の出血
- 受傷時・後、手術時・後、出産時・後の異常出血

#### 稀にある症状

- 尿に血液の混入(血尿)
- 出産時の臍帯断端からの出血

#### 診断

第VII因子欠乏症は様々な血液検査により診断されます。診断のための検査は血友病/出血性疾患治療センターの専門家により行われる必要があります。

#### 治療

第VII因子欠乏症にはいくつかの治療法が使用可能です。

- 遺伝子組換え活性化第VII因子濃縮製剤(rFVIIa)
- 第VII因子製剤
- プロトロンビン複合体製剤(PCC)\*
- 新鮮凍結血漿(FFP)

第VII因子欠乏症の女性の月経過多は、ホルモン避妊薬(経口避妊薬)または抗線溶薬により抑えられる場合があります。

#### 治療オプションの詳細につきましては22ページをご覧ください。

\*日本で使用できるPCCは日本製薬社のPPSB-HT「ニチヤク」のみで、 入手困難な場合には、バクスアルタ社の活性化プロトロンビン複合体 製剤(aPCC)で代用可能です。

# 第X因子欠乏症

第X因子欠乏症は、第X因子の問題により引き起こされる遺伝性出血性疾患です。身体が生成する第X因子が正常より少ない、または第X因子が正常に機能しないため、凝固反応が途中でブロックされ、血餅が形成されません。

第X因子欠乏症は常染色体劣性遺伝疾患で、両親のいずれも子供に遺伝する欠損遺伝子を保有していることを意味します。また男女共に発症します。第X因子欠乏症は最も稀な遺伝性凝固障害の1つですが、他のすべての常染色体劣性遺伝疾患と同様に、この疾患は近親者間の結婚が一般的な地域でより頻繁に認められています。

第X因子欠乏症は他の凝固因子欠乏症と共に遺伝している場合があります(詳しくは16ページの「ビタミンK依存性凝固因子欠乏症」をご覧ください)。

#### 症状

一般的に、血液中の第X因子の量が少ないほど、症状は頻繁かつ重症になります。第X因子欠乏症の患者は重篤な出血症状を起こすことがあります。

#### よくある症状

- 鼻血(鼻出血)
- 青あざが出来やすい
- 胃腸の出血(消化管出血)
- 関節内出血(出血性関節症)
- ■筋肉出血
- 出産時の臍帯断端からの出血
- 口腔内出血(特に歯科処置、抜歯後)
- 受傷時・後、手術時・後、出産時・後の異常出血

#### その他の報告された症状

■ 重度で長期間の月経出血(月経過多)

- 割礼後の異常出血
- 出産後の異常な長期間の出血
- 妊娠初期の流産(自然流産)
- 尿に血液の混入(血尿)
- 中枢神経系(脳と脊髄)の出血

#### 診断

第X因子欠乏症は様々な血液検査により診断されます。診断のための検査は血友病/出血性疾患治療センターの専門家により実施される必要があります。

#### 治療

第X因子欠乏症には使用可能な2つの治療法があります。2つともヒト血漿から製造されています。

- プロトロンビン複合体製剤(PCC)\*
- 新鮮凍結血漿(FFP)

第X因子欠乏症の女性の月経過多は、ホルモン避妊薬(経口避妊薬) または抗線溶薬により抑えられる場合があります。

治療オプションの詳細につきましては22ページをご覧ください。

\*日本で使用できるPCCは日本製薬社のPPSB-HT「ニチヤク」のみで、 入手困難な場合には、バクスアルタ社の活性化プロトロンビン複合体 製剤(aPCC)で代用可能です。

# ビタミンK依存性凝固因子欠乏症

遺伝性ビタミンK依存性凝固因子欠乏症(VKCFD)は、第II、第VII、第IX、第X因子の問題により引き起こされる非常に稀な遺伝性出血性疾患です。凝固カスケードの連鎖反応がつづくためには、ビタミンKを含むこの4つの因子が化学反応で活性化される必要があります。この反応が正常に起こらない場合、凝固反応がブロックされ血餅が形成されません。

VKCFDは常染色体劣性遺伝疾患で、両親のいずれも子供に遺伝する 欠損遺伝子を保有していることを意味します。また男女共に発症しま す。VKCFDは非常に稀な疾患ですが、他のすべての常染色体劣性遺 伝疾患と同様に、これらの疾患は近親者間の結婚が一般的な地域で より頻繁に認められています。

VKCFDは、遺伝性ではなくて後からの腸疾患、肝臓疾患、食事による ビタミンK欠乏症やCoumadin®(クマジン)等の抗凝固剤の投与の結 果、発症することがあります。この後天性VKCFDは遺伝性よりも一般 的です。一部の新生児は一時的なビタミンK欠乏症になることがあり ますが、出生時に補充することで治療が可能です。

#### 症状

VKCFDの症状は個人により大きな差がありますが、一般的にその症状は軽度です。出生時に最初の症状が現れますが、その後発症しない場合があります。出生時の症状は後天性欠乏症と鑑別されなければなりません。重度の欠乏症の患者は重篤な出血症状を起こす場合がありますが、通常は重篤な症状は稀で、因子レベルが非常に低い患者にのみ起こります。

#### 報告された症状

- 出産時の臍帯断端からの出血
- 関節内出血(出血性関節症)
- ■軟部組織や筋肉の出血
- 胃腸の出血(消化管出血)

- 青あざが出来やすい
- 手術後の過度の出血

#### 稀にある症状

- 頭蓋内内出血(頭蓋内出血)
- 骨格異常、軽度の聴力障害(重症の場合)

#### 診断

VKCFDは様々な血液検査により診断されます。診断のための検査は血友病/出血性疾患治療センターの専門家により実施される必要があります。新生児の場合は特に、後天的なビタミンK欠乏症の可能性を除外し特定の薬物療法を行うため、注意を払う必要があります。

#### 治療

VKCFDには使用可能な3つの治療法があります。

- ビタミンK
- プロトロンビン複合体製剤(PCC)\*
- 新鮮凍結血漿(FFP)

治療オプションの詳細につきましては22ページをご覧ください。

\*日本で使用できるPCCは日本製薬社のPPSB-HT「ニチヤク」のみで、 入手困難な場合には、バクスアルタ社の活性化プロトロンビン複合体 製剤(aPCC)で代用可能です。

# 第XI因子欠乏症

第XI因子欠乏症は、第XI因子の問題により引き起こされる遺伝性出血性疾患です。身体が生成する第XI因子が正常より少ない、または第XI因子が正常に機能しないため、凝固反応が途中でブロックされ、血餅が形成されません。

第XI因子欠乏症は血友病Cとも呼ばれます。これは血友病A、血友病Bとは異なり、関節や筋肉の出血が起こりません。第XI因子欠乏症は、稀な出血性疾患の中では最も多い疾患で、女性が罹患する出血性疾患の中ではフォン・ヴィレブランド病に次いで2番目に多い疾患です。

両親のどちらかのみが遺伝子を保有していた場合、第XI因子欠乏症に羅患することがあります。この疾患はアシュケナージ系ユダヤ人、つまり東ヨーロッパ系のユダヤ人に最も多くみられます。

#### 症状

第XI因子欠乏症患者の多くは、症状がほとんどない、または全くありません。血液中の第XI因子の量と症状の重症度との関係は解明されていません。第XI因子の量の欠乏程度が軽い人でも重篤な出血症状を起こすことがあります。第XI因子欠乏症の症状は大きく異なり、家族間でも異なるため、診断が困難な場合があります。

#### よくある症状

- 鼻血(鼻出血)
- 青あざが出来やすい
- 重度で長期間の月経出血(月経過多)
- 受傷時・後、手術時・後、出産時・後の異常出血

#### その他の報告された症状

- 胃腸の出血(消化管出血)
- 口腔内出血(特に歯科処置、抜歯後)
- 尿に血液の混入(血尿)

#### 診断

第XI因子欠乏症は様々な血液検査により診断され、診断のための検査は血友病/出血性疾患治療センターの専門家により実施される必要があります。

#### 治療

第XI因子欠乏症の患者の出血を抑えるには、いくつかの治療法が使用可能です。

- 第XI因子製剤#
- 抗線溶薬
- フィブリン糊
- 新鮮凍結血漿(FFP)

第XI因子欠乏症の女性の月経過多は、ホルモン避妊薬(経口避妊薬)または抗線溶薬により抑えられる場合があります。

**治療オプションの**詳細につきましては22ページをご覧ください。 #日本では未発売です。

# 第XIII因子欠乏症

第XIII因子欠乏症は第XIII因子の問題により引き起こされる遺伝性 出血性疾患です。身体が生成する第XIII因子が正常より少ない、ま たは第XIII因子が正常に機能しないため、凝固反応が途中でブロッ クされ、血餅が形成されません。

第XIII因子欠乏症は常染色体劣性遺伝疾患で、両親のいずれも子供に遺伝する欠損遺伝子を保有していることを意味します。また男女共に発症します。第XIII因子欠乏症は非常に稀な疾患ですが、他のすべての常染色体劣性遺伝疾患と同様に、この疾患は近親者間の結婚が一般的な地域でより頻繁に認められています。

#### 症状

大部分の第XIII因子欠乏症の患者は出生時から症状を経験し、しばしば臍帯断端からの出血が起こります。症状は生涯続く傾向があります。一般的に、血液中の第XIII因子の量が少ないほど、症状が頻繁で重症になります。

#### よくある症状

- 出産時の臍帯断端からの出血
- 鼻血(鼻出血)
- 青あざが出来やすい
- 関節内出血(出血性関節症)
- 中枢神経系(脳と脊髄)の出血
- 口腔内出血(特に歯科処置、抜歯後)
- 創傷治癒遅延と異常な瘢痕形成
- 軟部組織の出血
- 妊娠中の問題(反復流産を含む)
- 割礼後の異常出血
- 受傷時・後、手術時・後、出産時・後の異常出血

#### その他の報告された症状

- 重度で長期間の月経出血(月経過多)
- 尿に血液の混入(血尿)
- 胃腸の出血(消化管出血)
- 筋肉出血

#### 稀にある症状

■脾臓、肺、耳、目の出血

#### 診断

第XIII因子欠乏症は診断が困難です。標準的な血液凝固検査では 第XIII因子欠乏症は判らず、多くの検査室には血中の第XIII因子の 量や機能を検査出来る専門的な設備がありません。通常、出生時の 多量の出血が早期診断に結びつきます。

#### 治療

第XIII因子欠乏症の患者の出血を抑えるには、いくつかの治療法が使用可能です。

- 第XIII因子製剤
- クリオプレシピテート
- 新鮮凍結血漿(FFP)

第VIII因子欠乏症の女性の月経過多は、ホルモン避妊薬(経口避妊薬)または抗線溶薬により抑えられる場合があります。

治療オプションの詳細につきましては22ページをご覧ください。

# 治療オプション

#### 凝固因子製剤

入手可能であれば、凝固因子を濃縮した製剤は理想的で最も安全な稀な出血性疾患の治療薬になります。残念ながら入手可能なのは第 I、第VII、第VIII、第XI、第XIII因子の製剤のみです。稀な出血性疾患用の凝固因子製剤は通常ヒト血漿から製造され、HIVやB型肝炎、C型肝炎を始めとするウイルス除去の処置がされています。遺伝子組換え第VIII因子製剤、遺伝子組換え活性化第VII因子製剤も使用可能です。これらはヒト血漿からではなく研究室で製造されているため、感染症のリスクがありません。凝固因子製剤は静脈内投与されます。

#### プロトロンビン複合体製剤(PCC)

この製剤はヒト血漿から製造され、第II、第VII、第IX、第X因子を含有する凝固因子の混合物です(ただし製品によっては4つの因子すべてを含んでいないものもあります)。PCCは第II因子欠乏症、第X因子欠乏症、遺伝性ビタミンK依存性凝固因子欠乏症(VKCFD)の患者に適しています。PCCにはHIVやB型肝炎、C型肝炎を始めとするウイルス除去の処置が施されています。一部のPCCは危険な血栓(血栓症)を引き起こすと報告されています。PCCは静脈内投与されます。

#### 新鮮凍結血漿(FFP)

血漿は、全ての凝固因子およびその他の血液タンパク質を含んだ血液の成分です。FFPは欠乏している特定の因子の濃縮製剤が利用できない場合に使用されます。FFP投与は第V因子欠乏症に対する一般的な治療法です。ただし通常、FFPはウイルス不活化処理がされていないため、感染症に感染するリスクが高くなります。ウイルス不活性化処理されているFFPは、いくつかの国では入手可能で推奨されます。この治療では循環過負荷の可能性が問題となります。FFP中の各凝固因子の濃度は低いため、適切な因子レベルにまで上げるには、大量のFFPを数時間にわたり投与する必要があります。治療に必要な大量のFFPは循環器系に過度の負荷をかけ心臓に負担をかけます。FFPでは特にアレルギー反応や肺疾患などの合併症も起こる可能性があります(輸血関連急性肺障害「TRALI」)。

このような問題は、不活性化処理が施されたFFPを使用することでかなり少なくなります。FFPは静脈内投与されます。

#### クリオプレシピテート

ヒト血漿から製造されたクリオプレシピテートには、第VIII因子やフィブリノゲン(第I因子)、その他の血液凝固にとって大切なタンパク質がいくつか含まれています。クリオプレシピテートはウイルス不活性化処理がされていないため、凝固因子濃縮製剤が入手できない場合のみ使用されます。クリオプレシピテートにはいくつかの凝固因子(全てではない)の含有量がFFPより多いため、投与量が少なくて済みます。クリオプレシピテートはいくつかの欠乏症にのみ適しています。クリオプレシピテートは静脈内投与されます。

#### デスモプレシン

デスモプレシンは、第V因子/第VIII因子の重複欠乏症の第VIII因子レベルを上昇させる合成ホルモンです。人工で製造されているため感染症のリスクがありません。デスモプレシンには他の凝固因子レベルを上昇させる効果はありません。デスモプレシンは鼻腔内投与または静脈内投与されます。

#### 抗線溶薬

抗線溶薬、トラネキサム酸および一アミノカプロン酸は、口腔、膀胱、子宮等の体の特定の部位の血餅を維持するのに使用されます。これらの薬剤は歯科治療等の多くの場面で非常に役に立ちますが、大きな内出血や外科手術には効果がありません。抗線溶薬は第XI因子欠乏症の患者には特に役立ちます。また過度の月経出血を抑えるためにも使用されます。抗線溶薬は経口または注射により投与されます。

#### フィブリン糊

フィブリン糊は外傷の治療や抜歯などの外科処置に使用されます。 大きな出血や外科手術には使用されません。これは出血した箇所に 塗布されます。

#### 血小板輸血

血小板は、血餅を形成し傷ついた血管を修復する小さな血液細胞です。第V因子を含む特定の凝固因子は血小板中の小さな袋に保管されています。血小板輸血は第V因子欠乏症の治療に使用される場合があります。

#### ビタミンK

ビタミンK(錠剤または注射)による治療は、ビタミンK依存性凝固因子欠乏症(VKCFD)の症状を抑えるのに役立つ場合があります。ただし、すべての患者がこの種の治療薬に反応するわけではありません。ビタミンKに反応せず、出血がある、または外科手術が必要な患者には凝固因子の補充療法が必要です。

#### ホルモン避妊薬

ホルモン避妊薬(経口避妊薬)は月経中の出血を抑えるのに役立ちます。

このような治療は副作用を起こす可能性があるため、稀な凝固因子欠乏症の患者は、治療に際して副作用の可能性について医師と相談することが必要です。

### 凝固因子欠乏症として生きていく際のコツ

#### 診断時に対処する

自分自身または子供に出血性疾患があることを知るのは大変ショックなことで、様々な想いが交錯するかもしれません。ある人にとって疾患は恐怖や不安をかき立てるものとなり、またある人には、長年つきあってきた症状に名前がつくことで大きな安心感を得るかもしれません。両親は遺伝性疾患を伝えてしまったことを知ると子供に対して罪悪感を覚えるかもしれません。このような感情は正常なものであり、症状や疾患が自分の生活に与える影響を学ぶにつれて徐々に変化する可能性があります。

友人、両親、医療専門家、出血性疾患の患者など、他人と話すことで大きく元気づけられる場合があります。また、出来るだけ多くの出血性疾患の知識をもつことで、自信が持てるようになり、不安が軽減されます。地元の患者団体または血友病/出血性疾患治療センターに連絡を取って、質問したり治療オプションの相談をしましょう。

#### 健康的な生活

出血性疾患の患者は、その診断・治療専門のセンターに登録した方がよいでしょう。そのようなセンターでは最高レベルのケアと情報を提供してくれる可能性があります。

健康的な食事と定期的な運動は身体を健康で丈夫に保ちます。運動はストレス、不安、うつ状態を軽減し、関節出血の頻度や重症度も軽減させます。肥満の人は関節(特に膝や足首)に余分な圧力がかかり、ますます出血しやすくなります。

関節出血のリスクのある重症の出血性疾患の患者は、サッカー、レスリング、スケートボードなどの強い衝撃を伴う活動や運動は避けてください。理想を言えば、出血性疾患の患者のエクササイズは経験豊富な医師や物理療法士に教えてもらう方がよいでしょう。

#### デンタルケア

歯を清潔に保つことは虫歯や歯周病を防ぐ上で重要です。出血性疾 患の患者は、過度に長引く出血により歯科手術が難しくなるのを防ぐ ために、歯の健康を維持することが非常に重要になります。出血性疾 患の人は次のようなデンタルケアを行なってください。

- 1日最低2回は歯を磨く
- 定期的にデンタルフロスで掃除する
- フッ素が含まれた歯磨き粉を使用する
- 定期検査を受ける

抜歯や根管治療等のすべての侵襲的処置では、出血性疾患の患者が出血する可能性があります。潜在的なリスクを確認し適切な処置計画を立てるため、歯科医は血友病/出血性疾患治療センターに相談する必要があります。出血を抑え、安全な回復のために、事前に薬物療法が必要となるかもしれません。

#### ワクチン接種

出血性疾患患者はワクチン接種を受ける必要がありますが、直接筋肉に注射せず皮下注射により接種を受けてください。A型肝炎、B型肝炎に対するワクチン接種は、新鮮凍結血漿やウイルス不活化処理されていない製剤(クリオプレシピテートなど)の治療を受ける人々にとって重要です。不活化処理された製剤を使用する場合にはあまり重要ではありませんが、治療用製剤を扱う家族もワクチン接種を受けてください。

#### 避けるべき薬

すべての薬の服用は医師に確認してください。一部の市販薬は血液 凝固を阻止することがあるので使用を避けてください。出血性疾患 の患者はアセチルサリチル酸(ASA、アスピリン®)、非ステロイド性 抗炎症薬(イブプロフェン、ナプロキセンなど)を医師の助言なく服 用しないでください。

#### 常に自分の医療情報を携帯する

自分の疾患、処方された治療法、主治医や治療センターの名前と電話番号に関する情報を手帳などで携帯しましょう。緊急の場合はメディカルブレスレットやWFH国際医療カード等のIDが自分の出血性疾患について医療従事者に知らせてくれます。

旅行の際には、渡航先の血友病/出血性疾患治療センターの住所および電話番号を検索し、携帯しましょう。

#### 少女および女性の留意事項

凝固因子欠乏症の女性は、月経や出産があるため男性よりも多くの症状が発現する傾向があります。少女の場合は初潮時に特に重症の出血がある場合があります。凝固因子欠乏症の女性は重度で長期間の月経出血があり、貧血(鉄分の不足による虚弱、倦怠)が起こることがあります。

凝固因子欠乏症の女性は、出産する前には病気の子供を産むリスクに関する遺伝カウンセリングを受け、妊娠が疑われる場合には出来るだけ早く産婦人科に診てもらいましょう。産婦人科医は妊娠や出産の間、最高のケアを提供し、母体と新生児の潜在的な合併症を最小限に抑えるため、血友病/出血性疾患治療センターのスタッフと緊密に連携を取る必要があります。

特定の凝固因子欠乏症(第XIII因子欠乏症および無フィブリノゲン血症)の女性は、流産や胎盤早期剥離(胎盤が子宮から早期に剥離し、胎児へ血液および酸素が行かなくなる)の可能性が高い場合があります。出血性疾患の女性はこのような合併症を避けるため、妊娠のすべての期間において治療が必要となります。

出産に関する主なリスクは分娩後出血です。すべての出血性疾患には出産後の出血という大きなリスクを伴います。適切な治療により出血のリスクや重症度が軽減されます。治療法は個々の例により異なり、本人の出血症状の既往歴、家族歴、凝固因子欠乏症の重症度、出産方法(普通分娩か帝王切開か)に左右されます。場合によっては凝固因子補充療法が必要となります。

WFHの公式サイトwww.wfh.orgから数か国語による詳細情報および出典一覧がご覧いただけます。

舠
妳
6
0
世
KH
K
上
$\mathbb{K}$
田
滋
16
滐
• •
表

欠乏因子 発現率* 継承度	発現率*	継承度	出血の重症度	治療
第I因子 無フィブリノゲン血症 低フィブリノゲン血症 異常フィブリノゲン血症	1000万人に5人 該当なし 100万人に1人	常染色体劣性 劣性または優性 劣性または優性	無フィブリノゲン血症を除き通常は軽度	。 濃縮フィブリノゲン 。 クリオプレンピテート 。 新鮮凍結血漿
第11因子	200万人に1人	常染色体劣性**	通常は軽度	- プロトロンビン複合体濃縮製剤 - 新鮮凍結血漿
第V因子	100万人に1人	常染色体劣性	通常は軽度	- 新鮮凍結血漿
第V因子および第VIII因子 の重複	100万人に1人†	常染色体劣性‡	通常は軽度	- 新鮮凍結血漿 - 第VIII因子濃縮製剤 - デスモプレシン
第VII因子	50万人に1人	常染色体劣性**	凝固因子レベルが低い場合重度	<ul><li>・ 組換え第VIIa因子製剤</li><li>・ 第VII因子濃縮製剤</li><li>・ プロトロンピン複合体製剤</li><li>・ 新鮮凍結血漿</li></ul>
第X因子	100万人に1人	常染色体劣性	凝固因子レベルが低い場合 軽度から中度	- プロトロンビン複合体製剤 - 新鮮凍結血漿
ビタミンK依存性凝固因子混合性欠乏症	数当なし	常染色体劣性**	通常軽度だが ときに凝固因子レベルが極めて低く重度 の報告あり	- ビタミンK - プロトロンビン複合体製剤 - 新鮮凍結血漿
第XI因子	10万人に1人	<b>劣性もしくは優性</b>	凝固因子レベルが低い場合 軽度から中度	。第XI因子製剤 - 抗線溶薬 - フィブリン糊 - 新鮮凍結血漿
第XIII因子	300万人亿1人	常染色体劣性	重度	<ul><li>第XIII因子製剤</li><li>クリオプレシピテート</li><li>新鮮凍結血漿</li></ul>
* 推計値のみ ** 投薬や特定の薬物療法等により後天的に発病する可能性あり	後天的に発病する可能性	生あり	<ul><li>イスラエル、イラン、イタリアなどの特定の集団では10万人に1人</li><li>非常に稀であるが、第VIII因子欠乏症のみ両親のいずれかから承継する可能性あり</li></ul>	も団では10万人に1人 5親のいずれかから承継する可能性あり

# 表2:稀な凝固因子欠乏症の出血症状

	第四子	第三因子	第V因子	第V因子+ 第VIII因子	第VII因子	第X因子	第XI因子	第XIII因子
鼻血	2<25	2424	14	時折	4545	2<25	<i>የ</i> ቋ>ተ	2<25
青あざが出来やすい	<b>よくある</b>	該当なし	14	<b>よくある</b>	4545	<b>よくある</b>	2488	よくある
重度で長期間の月経出血	2<25	15	14	<b>よくある</b>	4545	時折	<b>よくある</b>	時折
血尿	なし	劵	なし	なし	劵	時折	なし	時折
消化管出血	時折	時折	時折	なし	時折	2<25	時折	時折
関節内出血	2<20	1542	稱	桀	時折	1488	15	15
筋肉出血	2<22	2427	時折	時折	時折	2<25	幾	時折
臍帯血	2<22	時折	なし	なし	劵	2<25	つな	2<25
中枢神経系の出血	時折	劵	稱	なし	時折	時折	なし	2488
口腔/歯茎からの出血	2<22	2427	2<25	2<25	2427	2<25	<b>胖</b> 粗	2<25
妊娠/出産中の出血*	なし	該当なし	なし	なし	時折	なし。	なし	なし#
大きな外科手術*†	時折	時折	時折	1,482	時折	1488	1488	なし
小さな外科手術†	2<22	時折	時折	2<25	2427	2<25	<u></u> ድ <b>ሞ</b> >ፕ	1488
その他	稀	該当なし	稀	時折	なし	時折	稀	なし

患者の10~30% 時折 患者の0~10% 桀 凡例

症例の報告なし

なて

患者の30%以上

よくある

GI:消化器系(胃腸)、CNS:中枢神経系(脳と脊髄) 略器

1.この表は国際稀少出血性疾患データペース(www.rbdd.org)のデータのみを元に編集されており、全てのデータを網羅しているわけではありません。文献に報告されているその他の症状は本刊行物に含まれています。どタミンK依存性凝固因子混合性欠乏症のデータはおりません。

<sup>\*</sup> 治療は不可欠であった。 1 パーセントは処置の数に基づいて計算 + パーセントは1患者数に基づいて計算

#### 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

