

血友病の診断と止血モニタリングの進歩とイノベーション

野上 恵嗣

奈良県立医科大学 小児科：奈良県橿原市四条町 840（〒634-8522）

講演要旨

血友病の診断は血液凝固第VIII（IX）因子活性値に基づき行われる。本活性はAPTTによる凝固一段法で測定されるが、活性値から見た重症度と臨床症状が相関しない症例もしばしば経験する。血友病医療で課題であるとなっている同種抗体（インヒビター）出現時の止血モニタリングも困難である。さらに血友病治療薬は革新的進歩を遂げているが、製剤により正確な凝固能を測定できないことがあり、従来のAPTT-baseのモニタリングに限界がある。そこで止血凝固機能を評価するための包括的凝固機能測定が発展してきている。中でも凝固波形解析（CWA）は通常のPTやAPTT測定反応系のフィブリン形成過程における血漿試料の透過度変化をモニタリングし、凝固全過程を凝固波形として描出することができる。データをコンピューター解析し、本波形とパラメータから凝固動的過程の定量的評価が可能となった。凝固測定機器のイノベーションが、血友病患者の凝血的評価をより正確に反映することを可能とし、現在、血友病医療の向上に繋がっている。

血友病

血友病は、血液凝固第VIII因子（FVIII）、第IX因子（FIX）の遺伝子異常による量的質的異常症であり（血友病A、血友病B）、先天性凝固障害症では最も頻度の高い疾患である。血友病は凝固反応機序における内因性第X因子（FX）複合体でのFX活性化障害により、深部出血（関節や筋肉内）を中心とした重篤な出血症状を呈する。関節内出血を反復すると慢性滑膜炎を発症し、最終的に非可逆的な血友病性関節症に至る。血友病治療製剤の開発と治療の進歩により、出血予防を図る目的での当該因子製剤の定期補充療法が幼児期から導入され、関節症発症が抑制されてQOL向上に大きく貢献してきた。

治療のパラダイムシフト

因子製剤の血中半減期は短く、頻回の経静脈内投与が必要であること、血管アクセスの問題、同種抗

体の出現の問題が、血友病医療のアンメットニーズであった。これらを克服するため、いくつもの半減期延長型製剤が市販化され、非凝固因子製剤である活性化FVIII補因子機能代替バイスペシフィック抗体も市販化されている。また遺伝子治療も臨床治験中であり、治療のパラダイムシフトが起こっている¹⁾。

包括的凝固機能検査とは？

血友病は因子活性レベルと臨床的重症度が相関を示す。凝固一段法による因子活性では、 < 1 IU/dLは重症、 $1 - < 5$ IU/dLは中等症、 $5 - < 40$ IU/dLは軽症と定義される。実際には、重症型の症例でも出血症状が極めて軽度である場合、逆に軽症型の症例でも重度な出血症状を呈する場合もしばしば経験する²⁾。因子活性と臨床的重症度の乖離の一つの原因に測定方法の限界がある。凝固一段法は非生理的条件下の活性化部分トロンボプラスチン時間測定を

用いるため、本法での因子活性のみで生体内全体の凝固止血能評価に限界がある。他凝固因子により臨床的重症度に影響を及ぼすこともある。一方、頻回の因子製剤補充により同種抗体（インヒビター）が出現する。製剤の補充療法の止血効果は消失するため、バイパス止血製剤により止血管理が行われるが、因子活性値による凝血的評価が困難であるため、包括的凝固能を評価する測定が専門施設のみで行われてきた。現在、トロンボエラストグラフィ、凝固波形解析、トロンビン生成試験が発展している³⁾。測定法もコンピューター化され、凝固過程の定性的評価、種々の算出パラメータを用いた定量的評価が可能である。

凝固波形解析 (Clot Waveform Analysis : 以下, CWA)

従来は一般的にプロトロンビン時間 (PT) と活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) を用いるが、いずれもカルシウム添加から凝固開始までの凝固前相のみを評価している。しかし、凝固反応は凝固前相、凝固開始後に一定速度でフィブリン形成を生じる凝固相、凝固反応が終了後に生じる凝固後相に至るすべてを進行するため、全過程を評価することが必要である。このCWAは通常のPTやAPTT測定反応系のフィブリン形成過程における血漿サンプルの透過度の変化をモニタリングし、凝固全過程を凝固波形として描出することができる⁴⁾。得られたデータをコンピューター解析し、凝固波形を一次微分して凝固速度、二次微分して凝固加速度を算出し、その最大値をそれぞれ最大凝固速度 ($|\min 1|$)、最大凝固加速度 ($|\min 2|$) としてパラメータが得られる。この凝固波形とパラメータにより凝固の動的

過程を把握し、定量的に評価することができる。

現状と今後の展望

因子活性と包括的凝固機能測定との組み合わせにより、血友病患者の本来の凝血的止血能を把握することが可能であり、現在臨床的に応用されている⁵⁾。そして、患者個々の出血の重症度の予測や今後の止血管理の方針、さらに長期にわたる止血方針も立案することも可能である。今後、症例数を蓄積していき、包括的凝固機能評価が臨床の場でより有用であることを示す予定である。

参考文献

- 1) 野上恵嗣. 血友病インヒビター A 患者の治療戦略. 日本小児血液・がん学会雑誌. 2019 ; **56** (3) : 282–286.
- 2) Nogami K, et al. Phenotypic heterogeneity of hemostasis in severe hemophilia. *Semin Thromb Hemost.* 2015 ; **41** : 826–831.
- 3) 野上恵嗣. 包括的凝固検査を用いた血友病診療の発展. 日本血栓止血学会誌. 2017 ; **28** (4) : 451–459.
- 4) Shima M, et al. The utility of activated partial thromboplastin time (aPTT) clot waveform analysis in the investigation of hemophilia A patients with very low levels of factor VIII activity (FVIII:C). *Thromb Haemost.* 2002 ; **87** (3) : 436–441.
- 5) Matsumoto T, et al. A combined approach using global coagulation assays quickly differentiates coagulation disorders with prolonged aPTT and low levels of FVIII activity. *Int J Hematol.* 2017 ; **105** (2) : 174–183.