

インヒビターのない 血友病患者に対する 止血治療ガイドライン

2013年 改訂版

日本血栓止血学会

インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン作成委員会



一般社団法人日本血栓止血学会

<http://www.jsth.org>

インヒビターのない血友病患者に対する 止血治療ガイドライン：2013年改訂版

インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン作成委員会



一般社団法人 日本血栓止血学会

<http://www.jsth.org>

日本血栓止血学会

インヒビターのない血友病患者に対する 止血治療ガイドライン：2013年改訂版

インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン作成委員会（委員長，副委員長以外は50音順）

Contents

1. はじめに	3
2. ガイドラインの作成方法	3
3. 用語の定義	4
4. 目標因子レベルを基にした凝固因子製剤の輸注量	5
5. 持続輸注の方法	8
6. 止血モニタリング検査	9
7. わが国で血友病に対して使用可能な凝固因子製剤	10
8. DDAVP（酢酸デスマプレシン，デスマプレシン注 [®] ）の使用	10
9. 家庭療法（在宅治療）	11
10. 定期補充療法	13
11. 予備的補充療法	15
参考：血友病診療体制について	15
文献	19

藤井輝久^{*1,§}（副委員長），天野景裕^{*2,3,§}（委員長），渥美達也^{*4}，石黒 精^{*5}，大平勝美^{*6}，
岡本好司^{*7}，勝沼俊雄^{*8}，嶋 緑倫^{*9,§}，高橋芳右^{*10}，松下 正^{*11,§}，松本剛史^{*12,§}，森下英理子^{*13}

*1 広島大学病院輸血部〔〒734-8551 広島県広島市南区霞1-2-3〕

*2 東京医科大学臨床検査医学講座〔〒160-0023 東京都新宿区西新宿6-7-1〕

*3 東京医科大学血液凝固異常症遺伝子研究寄附講座〔〒160-0023 東京都新宿区西新宿6-7-1〕

*4 北海道大学大学院医学研究科免疫・代謝内科学分野〔〒060-8638 北海道札幌市北区北15条西7丁目〕

*5 国立成育医療研究センター教育研修部，血液内科〔〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1〕

*6 社会福祉法人はばたき福祉事業団〔〒162-0814 東京都新宿区新小川町9-20〕

*7 北九州市立八幡病院消化器・肝臓病センター〔〒805-0061 福岡県北九州市八幡東区西本町4丁目18-1〕

*8 東京慈恵会医科大学附属第三病院小児科〔〒201-8601 東京都狛江市和泉本町4-11-1〕

*9 奈良県立医科大学小児科〔〒634-8522 奈良県橿原市四条町840〕

*10 新潟県立加茂病院内科〔〒959-1397 新潟県加茂市青海町1-9-1〕

*11 名古屋大学医学部附属病院輸血部〔〒466-8560 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65〕

*12 三重大学医学部附属病院輸血部〔〒514-8507 三重県津市江戸橋2丁目174〕

*13 金沢大学医薬保健研究域保健学系病態検査学〔〒920-0942 石川県金沢市小立野5-11-80〕

*§ 日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会

ガイドライン作成協力者

岡 敏明^{*14, §}, 齊藤誠司^{*1}, 酒井道生^{*15, §}, 白幡 聡^{*16, §}, 鈴木伸明^{*17}, 瀧 正志^{*18, §},
竹谷英之^{*19, §}, 長江千愛^{*20}, 野上恵嗣^{*9, §}, 花房秀次^{*21, §}, 日笠 聡^{*22, §}, 福武勝幸^{*2, 3, §},
堀越泰雄^{*23, §}, 三室 淳^{*24, §}, 吉岡 章^{*25, §}

^{*14} 札幌徳洲会病院小児科, ^{*15} 産業医科大学小児科, ^{*16} 北九州八幡東病院, ^{*17} 名古屋大学医学部附属病院検査部, ^{*18} 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院小児科, ^{*19} 東京大学医科学研究所附属病院関節外科, ^{*20} 聖マリアンナ医科大学小児科, ^{*21} 荻窪病院血液科, ^{*22} 兵庫医科大学血液内科, ^{*23} 静岡県立こども病院血液腫瘍科, ^{*24} 自治医科大学分子病態治療研究センター分子病態研究部, ^{*25} 奈良県立医科大学

1. はじめに

本来ガイドラインは、臨床的有用性を示す科学的根拠をもとに作成されるべきである。しかし、血友病患者の様々な出血に対して、最小限、どの程度まで凝固因子製剤を補充し、因子レベルを上昇させるべきか、また、そのレベルをどれくらいの期間維持すべきかを明確に示した科学的根拠は存在しない。この背景には、関節内出血のような頻度の高い出血症状に対しては、すでに検証の必要のないほど凝固因子製剤が使用されていること、目標因子レベルはある程度の幅を持って設定されていること、製剤バイアルの単位数の関係で目標量と使用量は厳密に一致しないこと、もっとも多い関節内出血の治療効果判定が患者の自覚症状に負うところが大きいこと、などがある。これらの状況を踏まえ、前述の問題を科学的に解明するためには、前方視的比較対照試験が必要であるが、現実には最近行われるようになったばかりであり、かつ定期補充療法など限定的である。一方、6,000人余りの血友病患者が1,000近くの施設で治療を受けているわが国の現状を考えると、標準的凝固因子補充療法について、専門医以外の医師や自己注射によって出血時の補充療法を行う患者本人および両親などに、できるだけわかりやすく情報を提供する必要がある。

そこで本学会では、欧米のガイドラインを参考に、わが国の血友病専門医の意見に基づき、“インヒビターのない血友病患者の急性出血、処置・手術における凝固因子補充療法のガイドライン”（以下、ガイドライン）を2008年に策定した。今回、このガイドラインを改訂するにあたり、名称を“インヒビターのない血友病患者の止血治療ガイドライン”に変更した。これは従来のガイドラインの理念や作成方法、内容を踏襲しつつも、同時期に改訂される“インヒビター保有先天性血友病患者に対する止血治療ガイドライン”（以下、インヒビター保有のガイドライン）と名称を揃えたからである。インヒビターの出現を認めた場合には、本ガイドラインによることなく治療法を変更し、インヒビター保有のガイドラインを参照していただきたい。また、提唱されている内容は、今後の経験の集積や有用なエビデンスの出現により、適宜改訂されるものである。

なお、本ガイドラインは血友病専門施設以外において血友病患者が治療を受ける際に利用できることをも念頭に作成されており、エビデンスの集積のみで作成されたものではない。また、“止血治療ガイドライン”としているものの、前版に示されていなかった家庭療法、定期補充療法などを追記している。本ガイドラインを用いて出血や処置の治療にあたる際には、積極的に血友病専門施設の医師に相談することが望ましい。

2. ガイドラインの作成方法

国内計8カ所の血友病専門施設において、2006年にインヒビターのない患者に対し日常行われている補充療法について、出血症状発現時および観血的処置・手術時の、目標因子レベル（ピークまたはトラフレベル）と輸注間隔、輸注期間、併用薬などを調査した。また、その他国内外の指針^{1)・8)}を参考として、血友病患者の出血時および患者が受ける各種の手術・処置時に必要とされる標準的な目標因子レベルを検索した。

以上を踏まえ、成人、小児両領域において、目標因子レベルを達成するために必要な輸注量、輸注間隔、減量・中止の判断基準について投与法案を作成し、十分な検討を加え旧ガイドラインとした。

今回の改訂では、2010年に旧ガイドラインについて、前述の血友病専門施設以外で血友病患者を診療している施設にアンケートを行い、その改善点や要望などを集約した。さらに、2008年以降の新しい知見や国内外のガイドラインや推奨^{9)・18)}を参照し、かつ懸案であった定期補充療法における標準的な方法（案）を作成した。

日本血栓止血学会は同学術標準化委員会所属の血友病部会の申請を受けて、インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン作成委員会を設立した。構成メンバーは血友病部会の5名の委員に加え、血友病部会以外から3名の学会内部委員および4名の外部委員が選任された。本委員会は同血友病部会を中心としたエキスパートとの十分な相互検討を行い、この度の改訂ガイドラインとした。

エビデンスレベルとそれに基づいた勧告のグレードは、U.S. Department of Health and Human Services (DHHS) や The Italian Association of Haemophilia Centers (AICE) のインヒビター診療ガイドラインが採用している Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) の定義 (表 1) に従い、本文中または表中に (勧告グレード, エビデンスレベル) として記した。

表 1 エビデンスレベルおよびそれに基づいた勧告のグレード

勧告のグレード	エビデンスレベル	研究デザイン
A	Ia	複数の無作為化比較研究のメタアナリシス
	Ib	少なくとも一つの無作為化比較研究
B	IIa	少なくとも一つの非無作為化比較研究
	IIb	少なくとも一つの準実験的研究
	III	非実験的記述研究 (比較・相関・症例研究)
C	IV	専門家の報告・意見・臨床経験

3. 用語の定義

本ガイドラインにおける以下の用語についての定義を示す。

1) 血友病の重症度

重症：凝固因子活性トラフ値^{*1}が1%未満

中等症：凝固因子活性トラフ値が1%以上5%未満

軽症：凝固因子活性トラフ値が5%以上^{*2}

^{*1} 複数回検査を行った時の最低値

^{*2} 上限は40%とする¹⁹⁾

血友病の重症度は凝固因子レベルで定義されるもので、出血頻度や関節症の重症度とは必ずしも一致しない。

2) 投与方法 (本ガイドラインでは、在宅療法など患者やその家族などが使用することを踏まえ、輸注または補充とする)

ボラス輸注：通常の方法で静注すること

持続輸注：シリンジポンプなどを用いて1時間あたり数mLずつ輸注すること

3) 目標因子レベル

目標とする凝固因子活性値。凝固因子の補充後10～15分に活性値がもっとも高くなると考えられており、この値をピーク因子レベルとする。また、複数回のボラス輸注や持続輸注、定期輸注などの場合、その治療期間中最低となる凝固因子活性値をトラフ因子レベルとする。

4) 関節内・筋肉内出血の重症度

軽度：患者の軽い自覚症状のみで理学的所見では非出血時と変化のないもの

重度：上記以外。具体的には痛みなどの明らかな症状や理学的所見が出現したもの、頻

繁に出血を繰り返す関節(target joint)における出血は、軽い自覚症状のみでも重度とする。
 *臨床的には「軽度」と「重度」の中間「中等度」が存在すると思われるが、判断が過小評価され当該関節や筋肉の予後に悪影響を及ぼす可能性を考慮し、「中等度」は設けない。

5) 輸注試験

凝固因子製剤を輸注した時にその回収率や半減期などを見ると、出血時の効果や定期補充の適正な間隔などを推測することができる。そのために非出血時に製剤を輸注してピーク値を測定し、その後引き続き経時的に数回凝固因子活性を測定することを輸注試験と呼ぶ。個人の因子クリアランスや第 VIII、第 IX 因子製剤の回収率、インヒビター発生の確認、DDAVP（詳細は後述）使用時の凝固因子の反応性などを見る上で有用な試験であり、特に大手術などを控えた患者に行うことは必須である。

4. 目標因子レベルを基にした凝固因子製剤の輸注量

本ガイドラインにおいては止血に必要な目標因子レベルを示すこととし、必要輸注量は下記のもっともよく用いられる式を基にその都度計算することを推奨することとした。

本ガイドラインにおいて「ボラス」輸注とは通常の方法で静注投与することを指し、次項で解説する「持続輸注」と区別される。

第 VIII 因子：必要輸注量（単位）＝体重（kg）×目標ピーク因子レベル（%）×0.5

第 IX 因子：必要輸注量（単位）＝体重（kg）×目標ピーク因子レベル（%）×X*

*血漿由来製剤の場合は約 1、遺伝子組み換え第 IX 因子製剤（ベネフィクス、詳細は後述）の場合には 1～1.4 となるが、特に第 IX 因子の場合は上昇率の個人差が大きいため、個々に輸注試験をして回収率を確認することが望ましい²⁰⁾ (B, IIb)。

- 具体例 1：体重 50kg の重症血友病 A 患者の第 VIII 因子を 40% にしたい場合

必要輸注量（単位）＝50×40×0.5＝1000 単位

- 具体例 2：体重 25kg の重症血友病 B 患者の第 IX 因子を遺伝子組み換え製剤で 80% にしたい場合（X を 1.4 とする）

必要輸注量（単位）＝25×80×1.4＝2800 単位

軽症、中等症患者の場合はそれぞれの患者の凝固因子活性トラフ値を考慮に入れて、目標因子レベルを達成するための輸注量を設定することが望ましい (B, III)。

血友病患者に対して第 VIII 因子又は第 IX 因子をボラス輸注した場合、各因子の血漿中の活性は、輸注後 10～15 分をピークとして徐々に低下する。一般的に血中半減期は第 VIII 因子で 8～14 時間、第 IX 因子で 16～24 時間である^{21) 22)}。したがって製剤を一定間隔でボラス輸注を反復した場合、次の輸注直前の血漿中の因子活性値がトラフ因子レベルである。

なお、前述の式によって計算される輸注量はあくまでも目安であり、個々の症例において血中因子レベルをモニタリングしながら調整することが望ましい。個体差が起こる要因として循環血漿量（成人の場合、概算で体重（kg）×40mL）や、いわゆる third space の問題が大きい。具体的には、乳幼児では成人に比べ循環血漿量が多いので必要輸注量が多くなり、一方、新生児および高体重患者では体重あたりの循環血漿量は少ないので、必要輸注量は少なくなる。また脾機能亢進症や浮腫、胸水、腹水のある患者では必要輸注量は多くなる。同様に手術・観血的処置時には輸注した凝固因子が出血や浮腫等で消費または血管外へ漏出すると考えられ、凝

固因子クリアランスは上昇する^{23)・25)・27)}。そのため、回収率が低下したり血中半減期が短くなるので注意を要する。

実際の製剤の使用に関しては、バイアルの含有量が決まっているので、これらをうまく組み合わせ、全量を無駄なく輸注できるように工夫するとよい。凝固因子製剤の過量輸注によるリスクは、血栓症の誘発や乳幼児の場合の循環負荷などが考えられるが、それらに対する明確なエビデンスは今のところない。

以上をもとに、表2～4に血友病患者における出血時の補充療法、手術・処置における補充

表2 急性出血の補充療法^{3) 4) 9) 11) 15) 25)}

出血部位	目標ピーク因子レベル	追加輸注の仕方	備考
1) 関節内出血 軽度 重度	20～40% 40～80%	原則初回のみ (B, III). ピーク因子レベルを40%以上にすよう12～24時間毎に出血症状消失まで (B, III).	急性期は局所の安静保持を心掛ける。外傷性の関節内出血もこの投与法に準じて行う。なお、急性期に関節穿刺を行う場合には「各種処置・小手術」の項に従って補充療法を行う。
2) 筋肉内出血 (腸腰筋以外)		関節内出血に準ずる (C, IV).	急性期は局所の安静保持を心掛ける。
3) 腸腰筋出血	80%以上	以後トラフ因子レベルを30%以上に保つよう出血症状消失まで (C, IV).	原則入院治療として安静を保つ (B, III)。関節手術に準じて持続輸注を選択してもよい (C, IV).
4) 口腔内出血 舌や舌小体, 口唇小体, 口蓋裂傷	20～40% 40～60%	原則1回のみ。止血困難であれば、ピーク因子レベルを20%以上にすよう12～24時間おきに出血症状消失まで (C, IV). ピーク因子レベルを40%以上にすよう12～24時間おきに3～7日間 (C, IV).	トラネキサム酸1回15～25mg/kgを1日3～4回内服か1回10mg/kgを1日3～4回の静注を併用してもよい (C, IV)。なお、舌や舌小体, 口唇小体, 口蓋裂傷では流動食などの柔らかい食事を心掛け、入院加療を考慮する (C, IV).
5) 消化管出血*	80%以上	トラフ因子レベルを40%以上に保つよう12～24時間おきに。止血しても3～7日間継続 (C, IV).	消化管壁内出血に対してもこの方法に準じる。関節手術に準じて持続輸注を選択してもよい (C, IV)。入院にて行い、原因の検索を行う。
6) 閉塞のおそれのある 気道出血*		消化管出血に準じて行う (C, IV).	入院にて行う (C, IV).
7) 皮下出血 ※大きな血腫や頸部, 顔面	原則不要 20～40%	症状に応じて12～24時間おきに1～3日間 (C, IV).	気道圧迫の恐れがある場合は気道出血の補充療法に準じ、入院加療を考慮する。
8) 鼻出血 ※止血困難時	原則不要 20～40%	症状に応じて12～24時間おきに1～3日間 (C, IV).	局所処置とトラネキサム酸1回15～25mg/kgを1日3～4回内服か1回10mg/kgを1日3～4回の静注を優先する (C, IV).
9) 肉眼的血尿 ※止血困難時	原則不要 40～60%	症状に応じて12～24時間おきに1～3日間 (C, IV).	安静臥床と多めの水分摂取 (あるいは補液) を行い、原因検索を行う。トラネキサム酸の使用は禁忌 (C, IV).
10) 頭蓋内出血*	100%以上	トラフ因子レベルを50%以上保つよう少なくとも7日間続ける (C, IV).	入院治療とする。持続輸注が望ましい (C, IV).
11) 乳幼児の頭部打撲	50～100%	速やかに1回輸注し、必要に応じてCTスキャンを行う (C, IV).	CTスキャン検査で頭蓋内出血が否定された場合でも2日間は注意深く観察を行う (C, IV)。乳幼児の頭蓋内出血の初期は典型的な症状を呈することが少ないので注意を要する。
12) 骨折*	100%以上	トラフ因子レベルを50%以上保つよう少なくとも7日間続ける (C, IV).	関節手術に準じて持続輸注を選択してもよい (C, IV)。上下肢の骨折では血腫によるコンパートメント症候群の発症に留意する。
13) 外傷: ごく軽微な 切創 ※それ以外*		口腔内出血, 皮下出血, 鼻出血の補充療法に準じる。 骨折の補充療法に準じる (C, IV)	軽微な外傷以外は入院治療とする (C, IV).
14) コンパートメント 症候群*		関節内出血 (重度) に準じて行う。	整形外科紹介が必要 (C, IV)

*専門医のいる施設, または専門医に相談の上で対応できる施設への入院が望ましい

療法について、現時点において推奨される具体例を記載した。なお、表中のピーク因子レベル、トラフ因子レベルは実測することが望ましいが、実際上測定が困難な状況が多い（例：家庭療法時）こと、明確なエビデンスが示されている出血が少ないことより、予想値として輸注をしてもよい。

追加輸注の間隔は12～24時間と記載している場合が多いが、輸注間隔によって止血効果の

表3 手術・処置における補充療法^{3) 4) 9) 13) 16) - 18) 26) - 29) 85)}

手術・処置	目標ピーク因子レベル	追加輸注の仕方	備考
1) 歯科治療 抜歯や切開を伴わない場合 抜歯、または切開を伴う場合	原則不要。止血困難であれば20～40% 50～80%	止血困難であれば、12～24時間おきに出血症状消失まで（C, IV）。 処置直前に1回のみ。経過に応じてピーク因子レベルを20～30%以上になるよう1～3日間（B, III）。	トラネキサム酸1回15～25mg/kgを1日3～4回内服か1回20mg/kgを1日3～4回の静注のみ5～10日間、または補充療法に併用する（B, III）。局所または全身的な抗線溶療法は推奨される（A, I）。
2) 理学療法前	20～40%	実施前に1回のみ。定期補充療法を行っている場合には、輸注日を理学療法の日になるべく合わせる（C, III）。	関節手術後の場合は、原則的に連日となる。
3) 各種処置・小手術	表4に従う。		内視鏡的硬化療法の場合は、手術に準ずる。
4) 関節手術	100%以上	トラフ因子レベルを80%以上に保つように5～10日間（B, III）。その後は2) 理学療法前に準ずる	持続輸注を原則とする（C, IV）。
5) 開腹・開胸（心血管以外）・開頭などの全身麻酔下手術	100%以上	トラフ因子レベルを80%以上に保つように5～10日間。以後はトラフ因子レベルを30%以上に保つよう3～5日間または全抜糸まで（C, IV）。	持続輸注を原則とする（C, IV）。
6) 開心・大動脈などの手術	100%以上	トラフ因子レベルを50%以上に保つように5～10日間。以後はトラフ因子レベルを30%以上に保つよう3～5日間または全抜糸まで（B, III）。	人工心肺使用時は必ず術中にモニタリングを行い、必要に応じてポーラスで追加輸注を行う（C, IV）*。

*文献によるとポーラス輸注でのエビデンスレベルが高い（IIb）が²⁸⁾。最近持続輸注でのエビデンスも蓄積されており、どちらを選択してもよい。トラネキサム酸の使用は不溶性の血腫を形成する可能性があるため胸部外科手術のときには禁忌としている論文もあれば³⁾、有害事象なく使用できた例もある²⁸⁾。

表4 各種処置・小手術における補充療法^{3) 4) 9) 13) 16) - 18) 30)}

	施行前の目標ピーク因子レベル	追加輸注の仕方
1) 関節穿刺	20～40%	必要に応じて1回（C, IV）。
2) 腰椎穿刺	50～80%	12～24時間おきに1～4日間（C, IV）。
3) 上部・下部消化管内視鏡検査と生検	50～80%	生検など、観血的処置を行った場合は必要に応じて12～24時間おきに1～4日間（C, IV）。
4) 肝生検	60～80%	必要に応じてトラフ因子レベルを30～40%以上に保つよう1～4日間。持続輸注を行ってもよい（B, III）。
5) 動脈血ガス測定目的の動脈穿刺、中心静脈カテーテル挿入	20～40%	必要に応じて1回（C, IV）。
6) ポート設置	80%以上	必要に応じてトラフ因子レベルを80%以上に保つよう3～5日間（B, III）
7) 心臓カテーテル、TACE、血管造影など	60～80%	必要に応じて12～24時間おきに3～7日間。処置後持続輸注を行ってもよい（C, IV）。
8) 扁桃腺切除術	80%以上	トラフ因子レベルを40～50%に保つよう5～7日間。また、トラネキサム酸1回15～25mg/kgを1日3～4回内服か1回10mg/kgを1日3～4回の静注を補充療法に併用してもよい（B, III）。
9) 結石超音波破碎術	60～80%	症状に応じて12～24時間おきに1～2日間（C, IV）。

優劣があるといった明らかなエビデンスはない。しかし、第 VIII 因子なら 12 時間、第 IX 因子なら 24 時間と明記されているガイドラインもある³⁾。また手術の場合、後述する持続輸注でボラス輸注より止血効果が良好とする報告²⁴⁾もあるため、重篤な出血の場合一定期間トラフ因子レベルを高く維持することが重要と考えられる (B, IIb)。それゆえ、軽度の出血の場合はおおむね 24 時間毎でよいが、重度の出血の場合には輸注間隔をより短くすることが望まれる (C, IV)。

5. 持続輸注の方法

血友病患者の手術・観血的処置時にしばしば用いられる方法であり、これにより凝固因子活性を維持する、すなわちトラフ因子レベルを一定に保つことが可能になる。ボラス輸注(以下 BI)と持続輸注(以下 CI)で同じトラフ因子レベルを保つように用量調節した数種類の比較研究^{23) 31) - 37)}において凝固第 VIII 因子必要量、トラフ因子レベル維持時間、再出血のリスク低下などについて CI の優位性が認められている (B, III)。規模の大きい手術では CI により BI では達成困難であるトラフ因子レベルを保つことが可能なことから CI はわが国や欧米において広く行われており、血友病患者の外科手術・処置の安全性は飛躍的に向上している。この使用法は一定のエビデンスが得られており、凝固因子活性を一定期間、一定レベルに維持するための方法として推奨される (B, IIa)。しかし、使用には専門的な知識を必要とするので、できるだけ血友病専門医の指導のもとに行うのが望ましい。

また、持続輸注の間、溶解後の製剤が長時間室温に置かれることになるが、コンファクト F、PPSB-ニチヤクは室温での含有凝固因子の安定性を検討したデータはない。

具体的な方法であるが、まず目標因子ピークレベルに必要な量をボラスで 1 回輸注後、各凝固因子のクリアランス値 (mL/kg/h) を指標に、シリンジポンプなどを用いて持続輸注する。なお、溶解容量が少ない製剤においては、単位数の小さいバイアルを使用するなどして、生理食塩水などの添加は最小限にとどめる (表 5 日本国内でインヒビターのない患者に使用可能な凝固因子製剤を参照)。また、点滴ルートに接続する場合、もっとも患者に近い部位に接続するなどの工夫を行う。また、血栓性静脈炎を予防する目的で、少量のヘパリンをシリンジに添加することも報告されている^{38) 39)}が、その効果は個人差、その時の病態の差が大きいと思われるため、特に推奨するものではない。輸注速度の計算は以下の式に示す。

$$\text{輸注速度 (U/kg/h)} = \text{クリアランス (mL/kg/h)} \times \text{目標トラフ因子レベル (U/mL)}^*$$

*凝固因子 1U/mL = 凝固因子活性 100% に相当 (定常状態の場合)

クリアランス値は厳密には製剤毎、患者毎に異なるため、あらかじめ事前に輸注試験を行い、クリアランス値を出しておくことが肝要である。非出血時は第 VIII 因子では 2.4~3.4mL/kg/h の範囲、第 IX 因子では 3.8~5.1mL/kg/h の範囲とされている⁴⁰⁾。例えば術中・術後などで凝固因子活性を 100% に維持したい場合には、使用製剤バイアルの単位数や出血による凝固因子クリアランスの上昇も考慮に入れ、血漿由来又は遺伝子組み換え第 VIII 因子製剤では約 4U/kg/h、血漿由来第 IX 因子製剤では約 5U/kg/h の輸注速度が選択されることが多い。遺伝子組み換え第 IX 因子製剤 (ベネフィクス) のクリアランス値は 7.5~9.1mL/kg/h と以前は報告されていたが⁴¹⁾、血漿由来第 IX 因子製剤とほとんど差がないとする報告もでてきている⁴²⁾。いずれにしても回収率と同様にクリアランスも個人差が大きいので輸注試験で事前に算出しておくべきである。

これらの速度はあくまでも目安であり、実際は適宜血中凝固因子活性をモニタリングしな

から輸注速度を調節すべきである (B, III)。また、出血が予想以上に多い場合は凝固因子クリアランスが上昇し、計算した目標因子レベルより低下することがあることから、出血量に応じて BI にて補正する必要も出てくる。以上を踏まえ、具体例を示す。

具体例：体重 50kg の重症血友病 A 患者が人工関節置換術を行う場合

- 1) まず目標ピーク因子レベル (100% 以上) までボラス輸注で凝固因子を補充
ボラス輸注量 (単位) = $50 \times 100 \times 0.5 = 2500$ 単位
- 2) そのままシリンジポンプを用いて持続輸注
持続輸注量 (単位) = $4\text{mL}/\text{kg}/\text{h} \times 1$ (目標トラフ因子レベル 100%)
= $4\text{U}/\text{kg}/\text{h}$
1 日あたりの持続輸注単位量 = $4 \times 50 \times 24 = 4800$ 単位

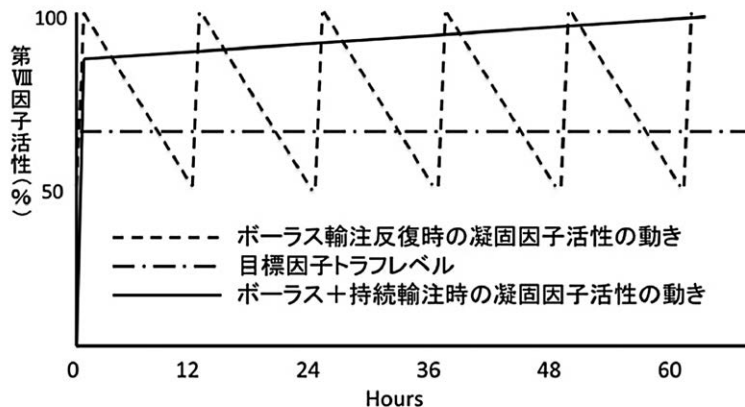


図 1 ボラス輸注反復時と持続輸注時の第 VIII 因子活性の動きのモデル

ボラス輸注反復時には、目標トラフ因子レベルを下回る時間帯が存在するため、手術や致命的な出血には、持続輸注を選択する方が再出血のリスクが低いと考えられる。また、手術時の凝固因子クリアランスは、術日が最大でその後非出血時の凝固因子クリアランスに近づくため、同量で持続輸注をしていくと凝固因子活性が漸増することが観察される。

6. 止血モニタリング検査

止血モニタリングは、凝固一段法による第 VIII 因子または第 IX 因子活性で行う (B, III)⁴³⁾。特に手術時には、術前 (ボラス輸注前と後)、術直後、手術室からの帰室時など複数回採血し、モニタリングすることが望ましい。また、術後や重篤な出血時には連日測定し、凝固因子輸注量を過不足なく調整すべきである。施設内で速やかに凝固因子活性を測定し結果が出ない場合には、必ず APTT も行う (C, IV)。APTT の結果は凝固因子活性と相関はしないが⁴⁴⁾、APTT 延長の結果からインヒビターの発生や、当該凝固因子のみならず他の内因系凝固因子欠乏の存在を疑うことができるからである。

インヒビターの発生は、止血能の低下や十分な凝固因子補充においても APTT が短縮しないなどで気づかれることが多いが、Nijmegen 変法によるインヒビターアッセイで確定診断を行う⁴⁵⁾。インヒビターは、治療に用いる凝固因子製剤の 20~50 暴露日以内、または手術などの大量投与後に発生しやすいとされている^{46) 47)}。もしインヒビターの発生を確認したら、その後は「インヒビター保有の先天性血友病患者に対する止血療法ガイドライン」に従い、止血療法を行う。

7. わが国で血友病に対して使用可能な凝固因子製剤

2013年12月現在わが国で使用可能な凝固因子製剤を表5にまとめた。なお、インヒビター保有患者に使用される製剤は除いている。

表5 日本国内でインヒビターのない患者に使用可能な凝固因子製剤

①凝固第 VIII 因子製剤

製剤名	血漿由来第 VIII 因子製剤		遺伝子組み換え第 VIII 因子製剤	
	クロスエイト MC	コンファクト F	コージネイト FS バイオセット	アドベイト
製造/販売	日本血液製剤機構/ 日本赤十字社	化学及血清療法研究所/ アステラス製薬株式会社	バイエル薬品株式会社	パクスター株式会社
原材料または 由来細胞	国内献血血漿	国内献血血漿	ベビーハムスター 腎臓 (BHK) 細胞	チャイニーズハムスター 卵巣 (CHO) 細胞
規格 (溶解液量)	250 単位 (5mL) 500 単位 (5mL) 1,000 単位 (5mL)	250 単位 (10mL) 500 単位 (20mL) 1,000 単位 (40mL)	250 単位 (2.5mL) 500 単位 (2.5mL) 1,000 単位 (2.5mL) 2,000 単位 (5mL)	250 単位 (5mL) 500 単位 (5mL) 1,000 単位 (5mL) 2,000 単位 (5mL)
他の凝固因子 含有	—	*フォンヴィレブランド因子 (VWF) : 約 60 単位/mL	—	—

*添付文書では 40 単位/mL と記載されているが、国内標準物質の変更により実際には約 60 単位/mL 含有している。

②凝固第 IX 因子製剤

製剤名	血漿由来第 IX 因子製剤		血漿由来第 IX 因子 複合体製剤	遺伝子組換え 第 IX 因子製剤
	ノバクト M	クリスマシン M	PPSB-HT「ニチャク」	ベネフィクス
製造/販売	化学及血清療法研究所/ アステラス製薬株式会社	日本血液製剤機構/ 田辺三菱製薬株式会社	日本製薬株式会社	ファイザー株式会社/ 武田薬品工業株式会社
原材料または 由来細胞	国内献血血漿	国内献血血漿	国内献血血漿	チャイニーズハムスター 卵巣 (CHO) 細胞
規格 (溶解液量)	400 単位 (5mL) 800 単位 (10mL) 1,600 単位 (20mL)	400 単位 (4mL) 1,000 単位 (10mL)	200 単位 (10mL) 500 単位 (25mL)	500 単位 (5mL) 1,000 単位 (5mL) 2,000 単位 (5mL) 3,000 単位 (5mL)
他の凝固 因子含有	—	—	II : 23-33, VII : 20-24, X : 25-31 (単位/mL)	—

8. DDAVP (酢酸デスマプレシン, デスマプレシン注[®]) の使用

中等症と軽症の血友病 A の軽度の出血には、DDAVP を第一選択とする^{48) 49)} (B, III)。0.2 ~ 0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を 20mL の生理食塩水に混和し、10~20 分かけ緩徐に静注する。ただし、本治療法は繰り返し行くと効果が減弱するので、重度の出血ないしは大手術の際は第 VIII 因子製剤を使用する。また、注射後の第 VIII 因子レベル上昇効果については個人差が大きいため、あらかじめ輸注試験を行って上昇効果を確認しておくことが望ましい。重症血友病 A と全ての血友病 B に対しては文献上効果を論じたものは散見されるが⁵⁰⁾、理論上効果はないと考えられるため使用すべきではない (C, IV)。

なお、本剤の輸注にあたっては、その副作用を十分理解し、特に 2 歳以下の小児の場合は水中毒に、高血圧や動脈硬化を有する患者の場合は血圧上昇に十分注意して使用する (C, IV)。

9. 家庭療法（在宅治療）

日本では1983年に在宅で患者あるいはその家族が凝固因子製剤の輸注をすることが保険収載された。そのため、患者は出血時に通院の時間を置かずにできるだけ早く凝固因子の補充ができ、ひいては早期止血が可能になった。このおかげで、患者の苦痛時間の短縮はもとより、血友病性関節症や血友病性嚢腫などの出血に伴う合併症のリスクを軽減することができるようになった。しかし、医療行為を医師免許のない患者やその家族が行うわけであるので、以下表6に示す目的・意義を十分理解しかつ、適応基準（表7）や遵守事項（表8）に沿って行うべきである（C, IV）。

表6 家庭療法の目的・意義

1	出血時の早期補充療法あるいは定期補充療法を医療施設以外で効率よく行うことにより、出血の苦痛を予防・軽減させる
2	出血による後遺症および慢性障害の発生を予防・軽減させる
3	出血時に通院する際の身体的、時間的、経済的負担を減らす
4	出血に伴う学校生活や社会生活の質の低下を軽減させる
5	活動内容や行動範囲を広げ、社会適応をはかり、心身両面での自立を促す

表7 家庭療法の適応基準

1	本療法を患者ならびに家族が望んでいる
2	本療法の目的、意義、遵守事項を患者と家族が十分に理解している
3	本療法が患者の身体的、精神的苦痛を軽減し、生活の質を高めることが予想される
4	担当医・医療スタッフと患者や家族との間に安定した信頼関係が築かれている
5	患者や家族が心理的に安定している
6	患者は当該製剤による重篤な副作用の既往がない

表8 患者や家族の遵守事項

1	定期的（最低3ヵ月毎）に受診すること
2	家庭治療に関して担当医・医療スタッフの評価と指導を受けること
3	治療経過や製剤の家庭内在庫状況を記録し、病院に定期的に提出すること
4	製剤は規定の方法で管理し、奨められた輸注量、輸注方法を守ること
5	製剤は、兄弟を含む患者の間で流用しないこと
6	針や注射器などの医療廃棄物を適切に処理すること
7	出血症状が強いつきや判断に迷うときには担当医・医療スタッフに連絡すること

家庭療法の導入には、表9に示す医療機関が行うことが望ましい（C, IV）。また、導入時に必要と思われる教育項目や家庭療法認可の条件を参考として表10, 11に示す。

表9 家庭療法導入実施医療機関のあり方

1.	血友病包括医療体制が整備されている
a.	血友病患者を積極的に診療している医師，看護師がそれぞれ1名以上常勤している
b.	家庭療法の教育プログラムをもち，管理体制が整っている
c.	各種の凝固因子製剤が院内薬剤部に常備され，外来処方が可能
d.	各科（内科，小児科，整形外科，リハビリテーション科，歯科，脳外科など）の医療連携体制があり，血友病の合併症にも対応できる
e.	入院施設がある
f.	心理・社会的な相談に対応できる
g.	患者団体と連携できる
h.	遺伝相談に応じることができる
i.	患者や他の医療施設からの連絡の受け入れ態勢が確立していること：休日・夜間の連絡方法，担当医や医療スタッフ
2.	上記の体制が未整備な医療機関においては，既に体制が整備されている医療機関との医療連携を維持している
3.	血友病医療の最新情報を入手し実践することに努めている

表10 家庭療法の教育項目

1.	基本的な知識
I	血液凝固と血友病に関する基本事項
a.	止血の仕組みの基本；一次止血，二次止血，血管内皮細胞，血小板，凝固因子
b.	血友病の病態；第VIII因子，第IX因子，APTT，X連鎖劣性遺伝，重症度，保因者，有病率
II	出血症状とその対応
a.	急性出血部位と症状；関節内，筋肉内，腎・尿路，鼻，皮下，腸腰筋，消化管，外傷，頭蓋内，咽頭・喉頭・頸部
b.	慢性障害と症状；関節症，偽腫瘍
III	補充療法
a.	注射量と上昇期待値；半減期，回収率
b.	注射方法と注射量；初回注射・連続注射，定期注射，出血部位と程度に対する補充量，副作用と対応
IV	インヒビターとその治療
a.	インヒビターの基本；発生率と有病率，ベセスダ単位，ハイレスポンダー・ローレスポンダー，免疫寛容療法，バイパス止血療法，中和療法
b.	バイパス止血療法の実際（インヒビター保有患者においては必須）
2.	注射の手技と製剤の管理
I	重篤出血時の対応方法
II	副作用出現時の対応方法
III	製剤の保管，管理方法
IV	製剤の溶解方法
V	静脈注射の実際
VI	効果の判定と繰り返し注射の方法
VII	止血管理の記録方法
VIII	廃棄物の取り扱い方法
IX	医師あるいは病院との連絡方法
X	製剤の一回処方量
XI	家庭内での製剤の適正な在庫量
XII	定期受診の必要性

表11 家庭療法の認可

1	適応規準（表7）を満たしている
2	各施設で規定の教育プログラムを受け，教育目標（表10）を達成している
3	担当医・医療スタッフが適当と認めている
4	遵守事項（表8）を守ることに同意できる

10. 定期補充療法

定期補充療法とは非出血時に欠乏する凝固因子を長期間にわたり定期的に補充する止血管理法である。中等症～軽症血友病患者における出血頻度は明らかに重症血友病患者に比較して少なく、血友病性関節症の発症も少ないため、定期的に凝固因子を補充することで重症の患者を中等症～軽症の状態にして出血頻度を減らし、血友病性関節症の発症を防ぐ目的で行われている。開始時期によって一次定期補充と二次定期補充療法に分類される（表 12）。

表 12 定期補充療法の種類

I	一次定期補充：重症の血友病患者を対象に2歳未満あるいは最初の関節出血後（2回目の関節出血以前）に定期的に凝固因子製剤の注射を開始し、これを長期間行うことにより関節症を未然に防止しようとする方法
II	二次定期補充：一次定期補充療法の定義を満たさないが、定期的に凝固因子製剤の注射を開始しこれを長期間行う方法

関節障害予防に関する一次定期補充療法の有用性は、30ヵ月未満の重症血友病患者を対象とした多施設ランダム化オープンラベル試験の Joint Outcome Study⁵¹⁾ によってレベルの高いエビデンスが確立された。他にも小児重症血友病患者における出血頻度の減少や血友病性関節症の予防に関する定期補充療法の有用性に関する論文は多数存在する^{52) - 55)}。このように出血頻度を減少させ、血友病性関節症の発症を予防する観点からは、小児重症血友病患者には早期に定期補充療法を開始することが推奨される（A, Ib）。しかし、重症血友病でも出血頻度が少ない患者が存在し、患者間の疾患重症度に著明なバラツキがあるため、年齢のみではなく出血症状や頻度を考慮して導入時期を判断してもよい。例えばより早期の生後10ヵ月ころから定期補充療法を開始すること⁵⁶⁾ が試みられていたり、逆に小児の二次定期補充療法のレジメンもある⁵⁷⁾。二次定期補充療法であっても小児においてより早期に定期補充療法を開始すれば、一次定期補充療法と比較して血友病性関節症予防効果に有意差がなかったとする報告もある。

定期補充療法の開始時期に関しては、インヒビター発生リスクや頻回の静脈注射に対する血管確保の問題など未解決の部分も多いため、推奨できるエビデンスがまだ不十分であるのが現状である。現在、日本小児血液・がん学会主体でわが国の乳幼児重症型血友病に対する凝固因子製剤の定期補充療法に関する前方視的研究が行われており⁵⁸⁾、その結果を含めた今後のエビデンスの蓄積が期待される。現時点での推奨は、定期補充療法の意義を明確にするために最終的な目標をどこに置くかを担当医、患者、家族で十分に議論し、さらにそれぞれの医療現場で現実にとどこまでできるかを考慮して最終的に定期補充療法の開始時期を決定すべきである（C, IV）。

これら出血頻度の減少や血友病性関節症の発症予防以外の定期補充療法の有用性として、頭蓋内出血をはじめとする致死的な重症出血の予防^{12) 59)} が期待される（B, III）。頭蓋内出血の予防に関してはインヒビターや HIV 感染症などの重篤な合併症がない成人患者群において、定期補充療法が頭蓋内出血を予防する効果を認めたと報告している論文がある⁶⁰⁾。一度頭蓋内出血を生じた既往のある患者は頭蓋内出血を再発しやすいために、定期補充療法を導入することが推奨される（B, III）。

最近の知見では血友病性関節症が既に存在する思春期～成人患者における二次定期補充療法の有用性に関しても、当該関節の出血頻度の減少や関節症進行の予防効果^{61) - 64)} が報告されている。さらに小児期から定期補充療法を継続することにより、学校の欠席日数を減少させ、クラブ活動への参加率を高め、その結果として進学率が向上し、社会的・経済的な自立に繋がることも期待されている⁶⁵⁾。成人以降に定期補充療法を開始する場合には個々の患者の仕事やライフスタイルを考慮して対応する必要があるが、重症の血友病患者の場合には患者が希望す

れば二次定期補充療法を行うことが推奨される (B, III).

他にも血友病性偽腫瘍の縮小⁶⁶⁾や術後の出血予防を期待して一定期間定期補充療法が行われるが、効果に対してのエビデンスレベルは十分ではない。また、滑膜炎を認める患者では、短期間 (6~8 週間程度) 定期補充療法を行うことで再出血を防ぎ、血友病性関節症への進展予防効果があったとする報告がある⁶⁷⁾。

一次定期補充における具体的な輸注量、間隔は以下のとおりである^{68)・70)} (B, IIa)。

血友病 A : 凝固第 VIII 因子製剤を 1 回 20~50U/kg で週 3 回または 2 日に 1 回輸注
血友病 B : 血漿由来凝固第 IX 因子製剤なら 1 回 20~50U/kg, 遺伝子組み換え製剤 (ベネフィクス) なら 1 回 40~80U/kg を週 2 回または 3 日に 1 回輸注^{40) 71)}
* 目標とするトラフ因子レベルは重症の場合は 1 % 以上, 中等症の場合はその患者の活性値以上 (C, IV)。
* 輸注量や間隔の決定に際し, トラフ値での出血頻度や製剤輸注時の回収率には個人差があるため⁷²⁾, 輸注試験を行い得られた回収率や半減期を考慮するのが望ましい (B, IIb)。

小児においては、二次定期補充療法にも上記の標準的なレジメンが使用できるが、成人患者においてはそのまま適応することはできない。成人は小児に比べ、回収率が高くかつ半減期が長くなる。また、薬物動態の個人差が大きく、半減期も 8~23 時間と幅があると報告されている^{73)・75)}。そのため、患者の出血回数や仕事の内容、ライフスタイルも考慮しながら、個々の患者において PK study を行い、出血を予防できるトラフレベルを保つための最適な定期補充療法の投与量や投与間隔を個々の患者で設定する必要がある。個々の患者の薬物動態を評価することで費用対効果が改善する可能性がある。日本血栓止血学会・学術標準化委員会血友病部会の委員を対象としたアンケート調査では、成人における定期補充療法の投与量は、体重は考慮するが 1 回の投与量の上限を血友病 A では 2000 単位、血友病 B では 3000~3200 単位に設定しているとの回答が多かった。

定期補充療法、特に一次定期補充療法の導入にあたっては前述の家庭注射療法が必要になる場合が多い。しかし、患者や家族が初めから週 3 回または週 2 回自宅で注射をすることは、困難なことが多い。特に幼児の場合には血管を確保できない、注射時に安静が保てないなどの問題があるため、週 1 回から回数を漸増する方法もとられている。これは Dose-escalation protocol (カナダ方式) と呼ばれ、日本でも多くの施設で行われている⁷⁶⁾。

【Dose-escalation protocol】

- 1) 重症血友病において関節症がない時期から 50U/kg, 週 1 回で輸注を開始。
- 2) 関節内あるいは筋肉内出血が起きれば, 30U/kg, 週 2 回の輸注へ変更。
- 3) 出血が続けば 25U/kg, 1 日おきの輸注へ変更。
* 1) → 2) または 2) → 3) へは, ① 3ヵ月間で一つの関節に 3 回以上の出血, ② 3ヵ月間で筋肉・軟部組織または関節への出血が合計 4 回以上, ③ 期間に関係なく一つの関節に 5 回以上の出血, いずれかを満たした場合
* しかし, この漸増法では出血予防効果が少し劣る, とされており, 方法の見直しが必要である。

乳幼児で血管確保が困難な場合、中心静脈アクセスデバイス (体外式カテーテルや皮下埋め込み型ポート) の挿入が選択されることがある。利点は血管確保が容易になることであり、かつ注射される患児の痛みや注射に対する恐怖心を減らすことができる。一方、問題点として

は鎖骨下静脈にカテーテルを挿入する際に気胸や血胸を起こす危険性がある。さらにデバイスを介した感染のリスクがあり、発症頻度は0.22～1.23回/1000留置日と報告されている^{77) - 79)}。その他稀ではあるが、血栓症やデバイスの破損などもあり得る。このような合併症の頻度は体外式カテーテルに比較して皮下埋め込み型ポートの方が少ないため、血友病患者の中心静脈アクセスデバイスはポートの方が多く使用されている。ポートは一次定期補充療法導入時のみならず、免疫寛容療法や四肢の末梢血管確保の困難な年長児にも適応となる⁸⁰⁾ (B, III)。この中心静脈アクセスデバイスについては、日本小児血液・がん学会止血・血栓委員会で、ガイドラインを作成中である。

定期補充療法の中止時期は開始時の目的による。術後のリハビリテーション中の出血予防で開始したのであれば、リハビリテーション終了と同時に中止してもよい (C, IV)。一方、それ以外の一次定期補充や二次定期補充については、中止後出血頻度が増加する可能性があるものの、一度中断した場合でも関節出血が増えたら再開すればある程度関節障害は予防できるとする報告もあるので^{81) 82)} (B, IIb)、いつまで継続するかどうかの判断は担当医と患者、家族でよく相談して決めることが望ましい。

11. 予備的補充療法

スポーツやイベント、あるいはリハビリテーション前に出血を防ぐ目的で製剤を補充する場合があります。“予備的補充療法”と呼ばれる。予備的補充療法の有効性の評価に関する報告はほとんどないが、北欧では以前から行われており⁸³⁾ 一次、二次に関わらず定期補充療法には、この予備的補充療法を効果的に併用することも勧められる (C, IV)。

参考までに予備的補充療法の輸注量の目安について示す。定期補充療法を行っている場合には輸注前の因子レベルを考慮して、追加輸注量を決定する。

参考：予備的補充療法の輸注量の目安

運動量	具体例	目標ピーク因子レベル
少ない	散歩や仕事などでの近距離の徒歩移動 リハビリテーション	20～40%
多い	遠足や旅行など遠距離の徒歩移動 体育、スポーツ	40～60%

参考：血友病診療体制について

わが国の血友病患者の多くは、血友病専門医のいない施設で診療されており、適切な治療を受けていない患者が少なからず存在する。その結果、凝固因子製剤の過少投与が原因で重度の血友病性関節症をきたし、大がかりな手術を余儀なくされる場合や、出血を恐れるあまり不必要な量や回数の製剤投与が行われている場合がある。Soucie JM らは、相談業務を含む包括医療を行っている米国の血友病センターの患者は、入院を要する出血エピソードが非センター施設の患者に比べ約40%少ないと報告しており⁸⁴⁾、医療連携体制整備は患者QOLの改善のみならず医療費の削減にも寄与すると考えられる。患者が身近な医療施設に受診できるというメリットを損なうことなく、全ての患者が個々の状況に応じたテイラーメイドの治療を受けられるようにするためには、血友病専門医がいてかつ包括的ケアを提供できる血友病診療中核病院（以下、センター病院）と、患者の身近にある医療施設（以下、サテライト施設）が連携体制を構築することがきわめて重要である。そこで、本ガイドラインではセンター病院とサテライト施設としての望ましい施設基準を参考に示すこととした。

I. センター病院の基準

1. 診療体制

(1) 診療機能

1) 包括医療の提供

- i) 適切な止血管理を行う体制を整備する（血友病および関連疾患の診断ができることを含む）。
- ii) 血友病性関節症を有する患者に対する整形外科的処置や手術、理学療法を提供する体制を整備する。
- iii) センター病院内もしくは近隣の口腔外科や歯科において抜歯や口腔ケア等の治療が提供できる体制を整備する。
- iv) HIV や HCV 感染患者に対する診療体制を整備する。

2) ガイドラインに基づく標準的治療の提供

- i) 学会の定める診療ガイドラインに基づく標準的治療を提供する。
- ii) 検査及び治療等を含めた診療計画を整備する。

3) 重度出血並びに手術時の受入れ

重篤な出血症状を呈する患者もしくは手術を要する患者の受入れ体制を整備する。電話対応を含めて 24 時間対応を行う。

4) 多職種カンファレンスの定期開催

個々の患者に応じた適切な医療が提供できるように、多職種の医療従事者（各科関連医師、看護師、臨床心理士、理学療法士、ソーシャルワーカー等）による評価会議を設置し、定期的にカンファレンスを開催する。

5) 在宅医療の指導及び管理

- i) 在宅自己注射の導入に向けた患者教育プログラムを策定すること。自己注射手技の訓練及び指導は専任の医師及び専従の看護師が行うことが望ましい。
- ii) 在宅自己注射の指導及び管理は患者に輸注記録簿の提出を求め、その内容に基づき計画的に行う。
- iii) 高齢者もしくは肢体不自由者においては訪問看護等を有効に活用する。

6) 病診連携の実践

- i) 他の医療機関から紹介された患者の受入れを行う一方、患者の希望に応じてサテライト施設等への紹介を行う。
- ii) 他の医療機関から依頼される凝血的検査等を受入れ、その結果に応じて適切な治療計画の指導を行う。
- iii) 地域連携診療計画表（センター病院とサテライト施設が作成する診療役割分担表、共同診療計画表及び患者用輸注記録簿から構成する診療全体を体系化した表をいう）を整備し、地域の医療機関との連携を行う。

(2) 診療従事者

1) 血友病についての専門知識と技能を有する医師及び歯科医師の配置

- i) 止血管理に携わる専門的な知識と技能を有する医師*を 1 人以上配置する。なお、当該医師については、原則として常勤であり、専任であることが望ましい。
- ii) 血友病の整形外科的治療に関わる専門的な知識と技能を有する医師を 1 名以上配置する。なお、当該医師については、原則として常勤であること。また、専任であることが望ましい。
- iii) 血友病の口腔外科もしくは歯科治療に関わる専門的な知識と技能を有する歯科医師

を1人以上配置することが望ましい。ただし、センター病院と十分な連携をとって診療にあたる場合は近隣の口腔外科もしくは歯科であっても差し支えない。

- 2) 血友病についての専門知識と技能を有する医療専門職の配置
 - i) 専門的な知識と技能を有する**専任の看護師を1人以上配置する。また、当該看護師は在宅自己注射導入に向けた訓練・指導のみならず、患者家族の教育や看護相談等の役割を担う。
 - ii) 血友病の理学療法について専門的な知識と技能を有する**常勤の理学療法士を1人以上配置する。なお、当該理学療法士については、専任であることが望ましい。
 - iii) 凝固因子製剤について専門的な知識と技能を有する**常勤の薬剤師を1人以上配置する。
 - iv) 血液凝固検査について専門的な知識と技能を有する**常勤の検査技師を1人以上配置する。
 - v) 血友病の医療福祉制度について専門的な知識と経験を有する**常勤のソーシャルワーカーを1人以上配置する。
- 3) その他
 - i) 血友病患者のカウンセリングの経験を有する***臨床心理士を1人以上配置する。なお、当該臨床心理士については、常勤であることが望ましい。
 - ii) 血友病患者のカウンセリングの経験を有する***遺伝カウンセラーを1人以上配置する。なお、当該遺伝カウンセラーについては、常勤であることが望ましい。

* 止血管理に携わる医師の所属科は問わない。

** 「血友病について専門的な知識と技能を有する」スタッフとはセンター病院内で開催される研修会に参加することを条件とする。

*** 「カウンセリングの経験を有する臨床心理士や遺伝カウンセラー」はセンター病院内で開催される研修会に参加することを条件とする。
- (3) 医療施設
 - 1) 年間外来及び入院患者数

年間の外来及び入院患者数（1年間に外来を受診した患者の延べ人数に入院患者の延べ人数を加えたものをいう）が100人以上。
 - 2) 専門外来の設置

血友病センター内に専門外来を置き、包括医療を実施する。専門外来では専任の医師による診療を行うとともに、専任の看護師を置くことが望ましい。
 - 3) 迅速な止血検査が可能な検査体制

適切な止血管理を行うために迅速な止血検査が可能な体制を整備することが望ましい。

2. 情報の収集及び提供体制

- (1) 血友病診療に係る相談支援の実施

患者・家族もしくは地域の医療機関からの相談（セカンドオピニオンを含む）に対応する体制を整備する。
- (2) センター病院間の連携並びにサテライト施設の情報収集及び提供

センター病院間での連携協力体制を構築する。さらに、患者居住地の近隣で血友病診療を担っているサテライト施設の情報を収集し、患者・家族に提供する。

-
- (3) 患者会との連携協力体制の構築
患者会との連携協力体制の構築に積極的に取り組む。
 - (4) プライバシー保護を配慮した疾患登録
患者及びその家族の同意を得た上で、プライバシー保護を十分に配慮した疾患登録を実施する。得られた情報は全国的な統合データベースとして整備し、医療従事者に提供するだけでなく患者及びその家族に還元する。
 - (5) ホームページ等を利用した診療体制及び内容の広報
血友病センターの診療体制や診療内容についてホームページ等を用いて積極的に広報する。

3. 研修体制

- (1) 研修プログラムの策定並びに研修会の開催
血友病診療に携わる医療従事者を対象とした研修プログラムを策定し、毎年定期的に研修会を開催する。
- (2) 合同カンファレンスの開催
情報を共有する目的で、診療連携を行っているサテライト施設の医療従事者を交えた合同カンファレンスを定期的に開催する。

4. 研究体制

- (1) 臨床研究への取り組み
血友病診療に係る臨床研究について積極的に取り組む。その概要及び成果については可能な限り広報する。
- (2) 臨床試験への参加
国内外の臨床試験に参加し、可能な範囲でその内容を広報する。

II. サテライト施設の基準

1. 血友病センターと連携した診療

- (1) 血友病センターと共同で作成した地域連携クリティカルパスをもとに、個々の患者に応じた診療を行う。
- (2) 血友病センターで定期的に開催される合同カンファレンスに参加し、個々の患者の治療方針を協議するとともに情報を共有する。

2. 急性出血時の一次対応

- (1) 急性出血時における一次対応にあたる。血友病センターでの対応を要する重篤な出血の場合は速やかに血友病センターに移送する。

3. 在宅医療の支援

- (1) 血友病センターの指導のもと在宅自己注射の導入に向けた自己注射手技の訓練を実施する。
- (2) 在宅自己注射用の持ち帰り処方を行う。

COI 開示

- 藤井輝久：治験（ノボノルディスクファーマ（株）、バイエル薬品（株）、バクスター（株））
- 渥美達也：講演料・指導料（田辺三菱製薬（株））、（武田薬品工業（株））
 治験（クインタイルズ・トランスナショナル・ジャパン（株）、パレクセル・インタナショナル（株）、田辺三菱製薬（株）、帝人ファーマ（株）、アステラス製薬（株）、グラクソ・スミスクライン（株）、ヤンセンファーマ（株））
 研究費（アスラス製薬（株）、協和発酵キリン（株）、第一三共（株）、武田薬品工業（株）、田辺三菱製薬（株）、中外製薬（株）、ノボノルディスクファーマ（株）、ファイザー（株））
- 大平勝美：研究費（社会福祉法人東京都共同募金会）
- 勝沼俊雄：講演料・原稿料・指導料（アボットジャパン（株）、グラクソ・スミスクライン（株））
- 嶋 緑倫：治験（ノボノルディスクファーマ（株）、バクスター（株）、バイオジェン・アイデック・ジャパン（株））
 研究費（CSL ベーリング（株）、ファイザー（株）、ノボノルディスクファーマ（株））
- 松下 正：治験（ノボノルディスクファーマ（株）、バイオジェン・アイデック・ジャパン（株））
- 瀧 正志：講演料（バクスター（株））
 治験（一般財団法人化学及血清療法研究所、ノボノルディスクファーマ（株）、バイオジェン・アイデック・ジャパン（株）、CSL ベーリング（株））
- 竹谷英之：治験（一般財団法人化学及血清療法研究所）
- 野上恵嗣：受託研究費・寄付金（バイエル薬品（株）、バクスター（株）、ファイザー（株））
- 花房秀次：講演料（バクスター（株））
 治験（バクスター（株）、バイエル薬品（株）、バイオジェン・アイデック・ジャパン（株）、ノボノルディスクファーマ（株）、一般財団法人化学及血清療法研究所、CSL ベーリング（株））
- 福武勝幸：学術顧問（（株）エスアールエル）
 講演料&原稿料（バクスター（株））
 研究費（バクスター（株）、アルトマーク（株）、ノボノルディスクファーマ（株））

文 献

- 1) 血液凝固因子及び血液凝固阻害物質に関する研究. 厚生省血液研究事業昭和56年度研究報告集, 1981.
- 2) Gill JC, Montgomery RR: Principle of therapy for hemostasis factor deficiencies, in Nathan DG, Oski FA (eds): Hematology of infancy and child hood. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders press. 1796-1818, 2003.
- 3) Guidelines for the management of hemophilia. Montreal, World Federation of Haemophilia, 2005.
- 4) Hemophilia of Georgia USA: Protocols for the treatment of haemophilia and von Willebrand Disease. Montreal, World Federation of Haemophilia, 2008.
- 5) 嶋緑倫, 吉岡章: 先天性凝固障害—血友病: 浅野茂隆, 池田康夫, 内山卓編, 三輪 血液病学. 東京, 文光堂, 2006, 1686-1730.
- 6) 日笠聡, 新井盛夫, 嶋緑倫, 白幡聡, 高田昇, 高松純樹, 瀧正志, 花房秀次, 福武勝幸, 三間屋純一, 吉岡章: 血友病在宅自己注射療法の基本ガイドライン (2003年版), 日本血栓止血学会誌 **14**: 350-353, 2003.
- 7) 福武勝幸, 天野景裕: 血友病教育プログラム 2003 ホームインフュージョンマニュアル. 東京, バクスター, 2003.
- 8) 吉岡章: ヘモフィリア治療の最前線, 血友病の診断と治療. 東京, 医科学出版, 2002.
- 9) Hermans C, Altisent C, Batorova A et al.: European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European survey and recommendations. Haemophilia **15**: 639-658, 2009.
- 10) 天野景裕: 最新の血友病の止血管理, Medical Practice **24**: 2165-2170, 2007.
- 11) 松下正, 天野景裕, 瀧正志, 岡敏明, 酒井道生, 白幡聡, 高田昇, 高松純樹, 竹谷英之, 花房秀次, 日笠聡, 福武勝幸, 藤井輝久, 田中一郎, 三間屋純一, 吉岡章, 嶋緑倫: インヒビターのない血友病患者の急性出血, 処置, 手術における凝固因子補充療法ガイドライン. 日本血栓止血誌 **19**: 510-519, 2008.
- 12) Philipp C: The aging patient with hemophilia: complications, comorbidities, and management issues. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2010: 191-196, 2010.
- 13) Mannucci PM, Schutgens REG, Santagostino E et al.: How I treat age-related morbidities in elderly persons with hemophilia. Blood **114**: 5256-5263, 2009.

- 14) Richards M, Williams M, Chalmers E et al. : A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology : guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. *Br J Haematol* **149** : 498-507, 2010.
- 15) Hermans C, DeMoerloose P, Fisher K, Holstein K et al. : Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors : literature review, European survey and recommendations. *Hemophilia* **17** : 383-392, 2011.
- 16) Bywood P, Newton S, Mundy L, Merlin T et al. : Evidence-based clinical practice guidelines for the use of recombinant and plasma-derived FVIII and FIX products. the Australian Haemophilia Centres Directors Organization (AHCDO), 2006.
- 17) National guidelines : Management for haemophilia, Treatment protocol. The Medical Advisory Committee of Haemophilia Foundation of New Zealand, 2005.
- 18) Sarman E, Berntorp E : Swedish guidelines for : The care and treatment for haemophiliacs. The Swedish Haemophilia Society, 2003.
- 19) White GC II, Rossendaal F, Aledort LM et al. : Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* **85** : 560, 2001.
- 20) White GC, Beebe A, Nielsen B : Recombinant factor IX. *Thromb Haemost* **78** : 261-265, 1997.
- 21) Bjokman S, Berntorp EE : Pharmacokinetics, in Lee C, Berntorp E, Hoots KW (eds) : Textbook of Hemophilia, Massachusetts, Blackwell Publishing, 2005, 106-111.
- 22) 天野景裕 : 2. 検査所見, 白幡聡編, みんなに役立つ血友病の基礎と臨床. 東京, 医薬ジャーナル社, 2009, 117-126.
- 23) 竹谷英之, 梶原真清恵 : 血友病 A 患者に対する人工関節置換術時の第 VIII 因子製剤の持続輸注. *日本血栓止血誌* **17** : 47-54, 2006.
- 24) Lee CA, Kessler CM, Varon D, Martinowitz U et al. : Continuous infusion therapy in haemophilia, *Haemophilia* **14** : 431-435, 1998.
- 25) Balkan C, Kavakli K, Karapinar D : Iliopsoas haemorrhage in patients with haemophilia : results from one centre. *Haemophilia* **11** : 463-467, 2005.
- 26) Forbes CD, Barr RD, Reid G et al. : Tranexamic acid in control of haemorrhage after dental extraction in haemophilia and Christmas disease. *Br Med J* **2** : 311-313, 1972.
- 27) Coppola A, Tagiaferri A, Franchini M et al. : The management of cardiovascular diseases in patients with Hemophilia. *Semin Thromb Hemost* **36** : 91-102, 2010.
- 28) Rossi M, Jayaram R, Sayeed R : Do patients with haemophilia undergoing cardiac surgery have good surgical outcomes? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* **13** : 320-331, 2011.
- 29) Tang M, Wierup P, Terp K et al. Cardiac surgery in patients with haemophilia. *Haemophilia* **15** : 101-107, 2009.
- 30) Schutegens R, Tuinenburg A, Rossendaal G et al. : Treatment of ischemic heart disease in haemophilia patients : an institutional guideline. *Haemophilia* **15** : 952-958, 2009.
- 31) Batorova A, Martinowitz U : Intermittent injections vs. continuous infusion of factor VIII in haemophilia patients undergoing major surgery. *Br J Haematol* **110** : 715-720, 2000.
- 32) Schulman S, Wallensten R, White B et al. : Efficacy of a high purity, chemically treated and nanofiltered factor IX concentrate for continuous infusion in haemophilia patients undergoing surgery. *Haemophilia* **5** : 96-100, 1999.
- 33) Bidlingmaier C, Deml MM, Kurnik K : Continuous infusion of factor concentrates in children with haemophilia A in comparison with bolus injections. *Haemophilia* **12** : 212-217, 2006.
- 34) Hathaway WE, Christian MJ, Clarke SL et al. : Comparison of continuous and intermittent factor VIII in patients with haemophilia A. *Am J Hematol* **17** : 85-88, 1984.
- 35) Martinowitz U, Schulman S, Gitel S et al. : Adjusted dose continuous infusion of factor VIII in patients with haemophilia A. *Br J Haematol* **82** : 729-734, 1992.
- 36) Cambell PJ, Rickard KA : Continuous and intermittent infusion of coagulation factor concentrates in patients undergoing surgery : a single center Australian experience. *Aust NZ J Med* **28** : 440-445, 1998.
- 37) Shulman S. Continuous infusion. *Haemophilia* **9** : 368-375, 2003.
- 38) Parti R, Ardosia J, Yang L, Mankariou S : *In vitro* stability of recombinant human factor VIII (Recombinate™). *Haemophilia* **6** : 513-522, 2000.
- 39) Shulman S, d'Oiron R, Martnowitz U et al. : Experiences with continuous infusion of recombinant activated factor VII. *Blood Coagul Fibrinolysis* **9** : 97-101, 1998.
- 40) Bjokman S, Berntorp E : Pharmacokinetics of coagulation factors. Clinical relevance for patients with haemophilia. *Clin Pharmacokin* **40** : 815-832, 2001.
- 41) Bjokman S : A commentary on the differences in pharmacokinetics between recombinant and plasma derived factor IX and their implications for dosing. *Haemophilia* **17** : 179-184, 2011.
- 42) Uprichard J, Adamidou D, Goddard NJ et al. : Factor IX replacement to cover total knee replacement surgery in haemophilia B : a single-centre experience, 2000-2010. *Haemophilia* **18** : 46-49, 2012.
- 43) Srivastava A, Brewer AK, Mauer-Bunschoten EP et al. : Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* **19** : e1-e47, 2013.
- 44) Ay Y, Balkan C, Karapinar DY et al. : Feasibility of using thrombin generation assay (TGA) for monitoring of haemostasis during supplementation therapy in haemophilic patients without inhibitors. *Haemophilia* **18** : 911-916, 2012.
- 45) Verbruggen B, van Heerde WL, Laros-vanGorkom BA : Improvements in factor VIII inhibitor detection : from Bethesda to Nijmegen. *Semin Thromb Hemost* **35** : 752-759, 2009.
- 46) de Moerloose P, Fischer K, Lambert T et al. : Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia. *Haemophilia* **18** : 319-325, 2012.
- 47) Kempton CL, Soucie JM et al. : In nonsevere hemophilia A the risk of inhibitor after intensive factor treatment is greater in older patients : a case-control study. *J Thromb Haemost* **8** : 2224-2231, 2010.
- 48) 吉田邦男, 安部英, 池田康夫ほか : 血友病 A および von Willebrand 病患者に対する 1-desamino-8-D-arginine vasopressin (DDANP) の止血効果—多施設臨床試験成績. *臨床と研究* **63** : 1385-1402, 1986.
- 49) Manucci PM : Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders : the first 20 years. *Blood* **90** : 2515-2521, 1997.
- 50) Ehl S, Severin T, Sutor HS : DDAVP (desmopressin ; 1-deamino-cys-8-D-arginine-vasopressin) treatment in children with haemophilia B. *Br J Haematol* **111** : 1260-1262, 2000.

- 51) Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD et al. : Prophylaxis versus Episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* **357** : 535-544, 2007.
- 52) Nilsson IM, Hedner U, Ahlberg A : Haemophilia prophylaxis in Sweden. *Acta Paediatr Scand* **65** : 129-135, 1976.
- 53) Astermark J, Petrini P, Tengborn L et al. : Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. *Br J Haematol* **105** : 1109-1113, 1999.
- 54) Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S et al. : A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost* **9** : 700-710, 2011.
- 55) Dodd C, Watts RG : A comparison of traditional vs. Canadian tailored prophylaxis dosing of prophylactic factor infusions in children with haemophilia A and B in a single hemophilia treatment center. *Haemophilia* **18** : 561-567, 2012.
- 56) Kurnik K, Bidlingmaier C, Engl W et al. : New early prophylaxis regimen that avoids immunological danger signals can reduce FVIII inhibitor development. *Haemophilia* **16** : 256-262, 2010.
- 57) Schobess R, Kurnik K, Freidrichs F et al. : Effects of primary prophylaxis and secondary prophylaxis on the clinical expression of joint damage in children with severe haemophilia. *Thromb Haemost* **99** : 71-76, 2008.
- 58) 瀧正志 : 血友病に対する一次定期補充療法の動向, *日小血会誌* **22** : 173-178, 2008.
- 59) Stieltjes N, Calvaz T, Demiguel V et al. : Intracranial haemorrhage in French hemophilia patients (1991-2001) : clinical presentation, management and prognosis factors for death. *Haemophilia* **11** : 452-458, 2005.
- 60) Witmer C, Presley R, Kulkarni R et al. : Associations between intracranial haemorrhage and prescribed prophylaxis in a large cohort of haemophilia patients in the United States. *Br J Haematol* **152** : 211-216, 2011.
- 61) Siboni SM, Manuucci PM, Gringeri A et al. : Health status and quality of life of elderly persons with severe haemophilia born before the advent of modern replacement therapy. *J Thromb Haemost* **7** : 780-786, 2009.
- 62) Tagiaferri A, Franchini M, Coppola A et al. : Effects of secondary prophylaxis started in adolescent and adult haemophiliacs. *Haemophilia* **14** : 945-951, 2008.
- 63) Collins PW, Faradi A, Morfini M et al. : Efficacy and safety of secondary prophylactic vs. on-demand sucrose-formulated recombinant factor VIII treatment in adults with severe hemophilia A : results from a 13-month crossover study. *J Thromb Haemost* **8** : 83-89, 2009.
- 64) Liou WS, Tu TC, Cheng SN et al. : Secondary prophylaxis treatment versus on-demand treatment for patients with severe haemophilia A : comparisons of cost and outcomes in Taiwan. *Haemophilia* **17** : 45-54, 2011.
- 65) Mondorf W, Kalininsand W, Klamroth R : Patient-reported outcomes of 182 adults with severe haemophilia in Germany comparing prophylactic vs. on-demand replacement therapy. *Haemophilia* **8** : 1-6, 2013.
- 66) Magallon M, Monteagudo J, Altisent C et al. : Hemophilic pseudotumor : multicenter experience over a 25-year period. *Am J Hematol* **45** : 103-108, 1994.
- 67) Srivastava A, Berewer AK, Mauser-bunschoten EP et al. : Treatment guidelines working group on behalf of the world federation of hemophilia, Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*, **19** : 1-47, 2013.
- 68) 瀧正志 : 血友病予防投与の現状, *日本血栓止血誌* **13** : 109-113, 2002.
- 69) Nilson IM, Berntorp E, Lofqvist T et al. : Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med* **2332** : 25-32, 1992.
- 70) Fisher K, Astermark J, van den Bom JG et al. : Prophylaxis treatment for severe haemophilia : comparison of an intermediate-dose to a high-dose regimen. *Haemophilia* **8** : 745-752, 2002.
- 71) Valentino LA, Plushch O, Rusen L et al. : A multicenter, randomized, open-label study to compare on-demand treatment with two prophylaxis regimens of recombinant coagulation factor IX in subjects with hemophilia B. *J Thromb Haemost* **9** : Suppl 2, 2011.
- 72) Ragni MV : Rationale for a randomized controlled trial comparing two prophylaxis regimens in adults with severe hemophilia A : the Hemophilia Adult Prophylaxis Trial. *Expert Rev Hematol* **4** : 495-507, 2011.
- 73) Bjorkman S : Prophylactic dosing of factor VIII and factor IX from a clinical pharmacokinetic perspective. *Haemophilia* **9** : Suppl 1, 101-108, 2003.
- 74) Morfini M : Pharmacokinetics of factor VIII and factor IX. *Haemophilia* **9** : Suppl 1, 94-99, 2003.
- 75) Collins PW, Bjorkman S, Fisher K et al. : Factor VIII requirement to maintain a target plasma level in the prophylactic treatment of severe hemophilia A : influences of variance in pharmacokinetics and treatment regimens. *J Thromb Haemost* **8** : 269-275, 2010.
- 76) Feldman BM, Pai M, Rivard GE et al. : Tailored prophylaxis in severe haemophilia A : interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb Haemost* **4** : 1228-1236, 2006.
- 77) Valentino LA, Ewenstein B, Navickis RJ, Wilkes MM : Central venous access devices in haemophilia. *Hemophilia* **10** : 134-146, 2004.
- 78) Hacker MR, Shapiro AD, Manco-Johnson MJ et al. : Central venous access device infections in children with hemophilia : a comparison of prophylaxis and episodic therapy. *J Pediatr Hematol Oncol* **29** : 458-464, 2007.
- 79) Titapiwatanakun R, Moir C, Rodriguez V et al. : Central venous access devices for paediatric patients with haemophilia : a single-institution experience. *Haemophilia* **15** : 168-174, 2009.
- 80) Ewenstein BM, Valentino LA, Journeycake JM et al. : Consensus recommendations for use of central venous access devices in haemophilia. *Hemophilia* **10** : 629-648, 2004.
- 81) Fischer K, Pouw ME, van den Berg HM et al. : A modeling approach to evaluate long-term outcome of prophylactic and on demand treatment strategies for severe hemophilia A. *Haematologica* **96** : 738-743, 2011.
- 82) Walsh CE, Valentino LA : Factor VIII prophylaxis for adult patients with severe haemophilia A : results of a US survey of attitudes and practices. *Haemophilia* **15** : 1014-1021, 2009.
- 83) Lindvall K, Colstrup L, Loogna K et al. : Knowledge of disease and adherence in adult patients with haemophilia. *Haemophilia* **16** : 592-596, 2010.
- 84) Soucie JM, Symons IV J, Evatt B et al. : Home-based factor infusion therapy and hospitalization for bleeding complications among males with haemophilia. *Haemophilia* **7** : 198-206, 2001.
- 85) Bollard CM, Teague LR, Berry EW et al. : The use of central venous catheters (portacaths) in children with hemophilia. *Haemophilia* **6** : 66-70, 2000.

インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン

ISBN978-4-906747-02-3 C3047

2013年12月25日 第1版発行

著者 インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン作成委員会

発行者 一般社団法人日本血栓止血学会

東京都文京区音羽 1-15-12 アルス音羽 707 号室 (〒112-0013)

電話 03-6912-2895

印刷／製本 日本印刷株式会社

©一般社団法人 日本血栓止血学会