

日本産科婦人科学会
理事長 藤井知行先生 侍史

「エキスパートの意見に基づく血友病周産期管理指針 2016 年版」に対する日本産科婦人科学会へのパブリックコメントのご依頼

平素よりお世話になり誠に有り難うございます。

さて、私ども日本産婦人科・新生児血液学会において「エキスパートの意見に基づく血友病周産期管理指針 2016 年版」を作成しました。血友病のガイドラインは日本血栓止血学会において 2008 年に作成され、2013 年には改訂版が作成されています。しかしながら、血友病の周産期管理に関する記載がないため、日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会から私どもの学会へその作成が依頼されました。そこで、わが国における血友病の周産期管理が一層適切に行われることを目的に、2014 年に小生が代表となり日本産婦人科・新生児血液学会内に「血友病周産期管理指針作成ワーキンググループ」を設け、「エキスパートの意見に基づく血友病周産期管理指針 2016 年版」を作成し、現在、パブリックコメントを募集する段階に至りました。

そこで、日本産婦人科・新生児血液学会以外にも、この分野に深い関係がある貴学会および日本血栓止血学会の会員に対して広くパブリックコメントを依頼することになりました。何卒、ご協力をよろしくお願い申し上げます。

平成 28 年 10 月 21 日
日本産婦人科・新生児血液学会 理事長
瀧 正志

パブリックコメント締切：平成 28 年 12 月 31 日

パブリックコメント送付先：

日本産婦人科・新生児血液学会事務局 (akira-s@med.uoeh-u.ac.jp)

エキスパートの意見に基づく血友病周産期管理指針 2016 年版

日本産婦人科・新生児血液学会 血友病周産期管理指針作成ワーキンググループ

瀧 正志（聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院小児科）（代表）

朝比奈 俊彦（浜松医科大学産婦人科）、佐道 俊幸（奈良県立医科大学産婦人科）、

武山 雅博（奈良県立医科大学小児科）、長江 千愛（聖マリアンナ医科大学小児科）、

野上 恵嗣（奈良県立医科大学小児科）、松尾 陽子（久留米大学小児科）（五十音順）

2015 年 2 月に version 1 を作成後、現在の version 18 は 2016 年 10 月に作成されたものである。

目次

1. はじめに	3
2. ホモ接合体血友病妊婦および保因者妊婦の管理指針	5
3. 血友病新生児および保因者新生児の管理指針	13
4. おわりに	19
5. 文献	20

1. はじめに

日本血栓止血学会は、血友病患者の止血治療に関するガイドラインを策定し 2008 年に発表した。さらに 2013 年には家庭療法、定期補充療法を追記した改訂版を策定した。しかしながら、改訂版ガイドラインにおいても血友病の周産期管理に関する記載がないため、日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会は、日本産婦人科・新生児血液学会へその作成を依頼した。そこで、日本産婦人科・新生児血液学会は、当該分野に深い経験を持つ産婦人科医 2 名、小児科医 5 名からなる「血友病周産期管理指針作成ワーキンググループ」を設置して検討を重ね、「エキスパートの意見に基づく血友病周産期管理指針 2016 年版」を作成した。本管理指針は、妊婦に関する「ホモ接合体血友病妊婦および保因者妊婦の管理指針」と新生児に関する「血友病新生児および保因者新生児の管理指針」より構成されているが、本領域においては臨床的有用性を示す科学的根拠となる資料は極めて少ないため、欧米のガイドラインを参考とし、わが国の文化・慣習を取り入れ、エキスパートの意見をもとに作成した。従って、今後の経験の蓄積や新たなエビデンスにより、本管理指針を適宜改訂する必要がある。本管理指針によりわが国における血友病の周産期管理が一層適切に行われることを願う。

平成 28 年 10 月 7 日

血友病周産期管理指針作成ワーキンググループ代表

瀧 正志（聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院小児科）

血友病周産期管理指針作成ワーキンググループ

産婦人科：朝比奈 俊彦（浜松医科大学産婦人科）、佐道 俊幸（奈良県立医科大学産婦人科）

小児科：武山 雅博（奈良県立医科大学小児科）、長江 千愛（聖マリアンナ医科大学
小児科）、野上 恵嗣（奈良県立医科大学小児科）、松尾 陽子（久留米大学小児科）
（五十音順）

2. ホモ接合体血友病妊婦および保因者妊婦の管理指針

血友病は X 染色体連鎖劣性遺伝であるため、ホモ接合体女性血友病はきわめて稀であり、患者のほとんどは男性である。したがって、本指針の記述の多くはヘテロ接合体保因者に関するものである。X 染色体の不活化についての Lyon の仮説から予想されるように、保因者の血中第 VIII 因子または第 IX 因子活性値のスペクトラムは、男性血友病で認められる最低レベルから健常人で認められる最高レベルまで幅広い。保因者の表現型は、こうした変動範囲の中で、ホモ接合体女性血友病と同様の病態になったり、表現型の上では正常となったりする。有症状の血友病保因者は、血友病の重症度に準じて血中第 VIII 因子または第 IX 因子活性値のレベルにより、重症（1%未満）、中等症（1%以上～5%未満）、軽症（5%以上～40%以下）と分類される¹⁾²⁾³⁾。なお血友病 A あるいは保因者の診断において、von Willebrand 病 2N 型および後天性血友病 A との鑑別には注意する。

【語句の定義】

血中凝固因子レベルについて

- ・トラフ 値：凝固因子製剤の複数回のボラス投与（通常の方法での静注）や定期的補充投与の際、その期間中最低となる凝固因子活性値
- ・ピーク値：凝固因子製剤投与 10 ～ 30 分後の、最も高くなった凝固因子活性値

【推定罹患率】

男性血友病に関しては、血友病 A（第 VIII 因子活性欠損／欠乏）は新生男児 5 千人にひとり、血友病 B（第 IX 因子活性欠損／欠乏）は同 3 万人にひとりと報告されている⁴⁾。両者とも X 染色体連鎖劣性遺伝性であるが、血友病のうち約 3 割は家族歴のない突然変異とされる。

厚生労働省委託事業・血液凝固異常症全国調査平成 27 年度報告書⁵⁾によると、平成 27 年 5 月 31 日時点における女性血友病の患者総数は、血友病 A と血友病 B を合わせて 51 人と報告されているが、この数値もホモ接合体女性血友病のみならず有症状の保因者を含めたものと考えられ、ホモ接合体女性血友病の患者総数は更に少ないと考えられる。

一方、血友病のヘテロ接合体保因者は、全血友病患者の 1.6～5.0 倍存在し、そのうち 2 割が、第 VIII 因子もしくは第 IX 因子活性が 30%未満の、何らかの出血症状を有する群（有症状保因者）であると推定されている⁶⁾。

【止血に必要な血中レベル】

観血的処置に際し、止血に必要な血中第 VIII 因子および第 IX 因子活性下限値は、10～40%（% of normal と IU/dL は同じ）といわれる⁷⁾。

しかし実際、開腹などの全身麻酔下手術を施行するに当たっては、第 VIII 因子および第 IX 因子活性値 100%以上が安全のための目安である³⁾。また出血に際しては、腸腰筋出血では凝固因子活性値 80%以上、腸腰筋以外の重症筋肉内出血では凝固因子活性値 40～80%が止血のための目安である³⁾。

【補充療法製剤の選択】

目標とする血液凝固因子活性値を得るために、第 VIII 因子製剤あるいは第 IX 因子製剤を用いる。使用する製剤としては、それぞれ第 VIII 因子あるいは第 IX 因子が単独に含有されたものを用いる。

【女性血友病およびその保因者の妊娠管理】

〔提言 1〕

女性血友病およびその保因者の妊娠には、産科医と血友病に詳しい内科医、小児科医および麻酔科医が連携し、集学的医療チームとしてケアに当たるべきである。

〔解説〕

ホモ接合体女性血友病の妊娠管理に関しては、その希少性により、現在のところ文献は皆無であり、妊娠中の至適活性レベルを含めて不明である。これらの妊婦は、大出血等の危険性も推定されるので、産科医と血友病に詳しい内科医、小児科医および麻酔科医をそろえることのできる、血友病治療に経験が豊富な施設で管理することが望ましい。

またヘテロ接合体保因者の妊娠管理に関しても、ホモ接合体女性血友病の妊娠管理と同様に、専門施設で管理することが望ましい。地理的な問題などで転院が困難な場合は、少なくとも血友病治療に経験豊富な専門医と十分相談し、その指導下に対応するべきである。

【妊娠中の予防的補充療法】

提言1の解説のごとく、ホモ接合体女性血友病の妊娠に関しては、その数が希少なため報告がほとんどなく、妊娠中の予防的補充療法について具体的な指針を示すのは現在のところ困難である。一方、ヘテロ接合体保因者の妊娠においては、補充療法なしでも流産リスクが明らかに高まるというエビデンスはなく、また妊娠22週以降における出血のリスクも増大しないと報告されている⁸⁾⁹⁾。これは血友病Aの保因者の場合は、妊娠が進行するにつれて血中第VIII因子活性値は有意に上昇し、大部分は正常範囲内になるためである。そのため、補充療法なしでも、母体が異常出血を起こす心配はほとんどない。ただし、一部の血友病A保因者においては、妊娠の進行に伴う血中第VIII因子活性値上昇が限定的な場合もある。よって、血友病A保因者において、妊娠経過中の定期的な活性値の測定は必須であり、必要とあれば凝固因子の補充療法を行

う。また血友病Bの保因者の場合は、妊娠が進行しても血中第IX因子活性値の有意な上昇はみられないため、一部の保因者において凝固因子の補充療法が必要となることがある⁸⁾。

【妊娠中の至適血中レベル】

〔提言2〕

妊娠中の様々な出血リスクに対処するために、初診時、妊娠28週時および34～36週時に血中第VIII因子あるいは第IX因子活性値をモニタリングする。何らかの性器出血があった時、超音波検査で絨毛膜下血腫が認められた時、完全流産時、そして流産手術や人工中絶手術時は、血中第VIII因子または第IX因子活性値を50%以上に上昇させる。そして性器出血時は止血するまで、絨毛膜下血腫が認められた時はそれが消失もしくは縮小するまで、完全流産後は内容物排出後3日間、そして流産手術や人工妊娠中絶手術後は術後5日間、血中第VIII因子または第IX因子活性値を、トラフ値が50%以上となるように維持することが望ましい。

〔解説〕

血友病A・Bおよびそれらの保因者においては、妊娠中には様々な出血負荷にさらされるリスクがあるため、初診時、妊娠28週時および34～36週時に、血中第VIII因子または第IX因子活性値を測定する⁴⁾。Chiらは、血中第VIII因子活性値が42%の患者の人工妊娠中絶手術において、術後に多量出血を起こした例を報告している¹⁰⁾。よって、何らかの性器出血があった時、超音波検査で絨毛膜下血腫が認められた時、完全流産した時、そして流産手術や人工妊娠中絶手術の際には、補充療法により、血中第VIII因子または第IX因子活性値を50%以上に上昇させる⁴⁾。そして性器出血時は止血するまで、絨毛膜下血腫が認められた時はそれが消失もしくは縮小するまで、完全流産後は産褥期に準じて内容物排出後3日間まで、そして流産手術や人工中絶手術後には帝王切

開術後に準じて術後5日間までは、補充療法により、血中第VIII因子または第IX因子活性値をトラフ値が50%以上となるように維持することが望ましい。

【分娩期の管理】

〔提言3〕

分娩計画を事前に立てておくべきである。そして、胎児が血友病に罹患している可能性を排除できない場合は、本疾患の管理に必要とされる専門知識、技術、検査機器を備え、凝固因子製剤による補充療法・止血管理を適正に行うことのできる施設に分娩管理を委ねることが望ましい。

【分娩方法】

〔提言4〕

分娩方法は胎児に最も侵襲の少ない手法を適用する。胎児が血友病罹患児、または有症状保因者の可能性が排除できない場合は、吸引分娩や鉗子分娩は避けることが望ましい。また、遷延分娩を避けるためにも、帝王切開分娩への切り替えは早期に判断する。分娩第3期には、胎盤娩出の促進等、積極的な管理を心掛ける。

〔解説〕

経膣分娩の場合は、可能な限り自然分娩とすべきである。誘発分娩は自然分娩に比べて、より多くの時間を要する可能性が高いとともに、吸引または鉗子分娩や緊急帝王切開手術が必要になることも多い。誘発分娩が選択される場合には、産科医と血液専門医からなる集学的医療チームにより、注意深いリスク評価がなされるべきである。

一般新生児の頭蓋内出血の罹患率は0.058%であるが、血友病新生児では2.5%であり、血友病児の経膣分娩において吸引分娩・鉗子分娩では自然分娩に比べて頭蓋内出血の危険性がオッズ比で4.39 (1.46-13.17, $P=0.008$) であり、また、血友病児の帝王切

開分娩では血友病児の経膈自然分娩に比べて、頭蓋内出血の危険性がオッズ比で 0.34 (0.14-0.83, $P=0.018$) である、という報告がある¹¹⁾。分娩様式については、患者ごとに慎重に検討して選択する。

【分娩・産褥期の至適血中レベル】

〔提言 5〕

経膈分娩に際し、血中第 VIII 因子または第 IX 因子活性値が低い場合は、予防的補充療法を施行し、それらの活性値を 50%以上に上昇させる。そして分娩中は、それらの活性値をトラフ値が 50%以上になるように維持する。産褥期も 3 日間は、血中活性値を分娩時と同レベルに維持する。帝王切開分娩に際しても同様に、血中第 VIII 因子または第 IX 因子活性値が低い場合は、手術直前にそれらの活性値を、術中 80~120%に維持できるように上昇させ、術後 5 日間はそのトラフ値が 50%以上になるように維持する。脊椎麻酔や硬膜外麻酔は、血中第 VIII 因子または第 IX 因子活性値が 50%以上あれば施行可能である。硬膜外カテーテルを抜去する際もそれらの活性値が 50%以上であることは必須であり、抜去後も 24 時間は、活性値のトラフ値が 50%以上になるように維持する。

〔解説〕

分娩時および分娩直後は、出血に関する注意深い管理が必要である。経膈分娩に際し、血中第 VIII 因子または第 IX 因子活性値が 50%未満の場合は補充療法を施行し、血中第 VIII 因子または第 IX 因子活性値のトラフ値を 50%以上に上昇させ、かつ同レベルに維持する⁴⁾。分娩後は、妊娠に従って血中第 VIII 因子活性値が上昇していた血友病 A の保因者でも、その活性値は急速に低下するため、分娩後 24 時間以内の早期の出血、および分娩後 24 時間以降からの後期の出血、そして膈壁・外陰血腫のリスクも増大する。よって経膈分娩後も最低 3 日間は、第 VIII 因子または第 IX 因子の活性値が 50%以上に

なるように維持する^{4),12)}。帝王切開分娩に際しては、一般開腹手術と同等に考え、必要であれば手術直前に補充療法を施行し、第 VIII 因子または第 IX 因子の活性値が、術中 80～120%を保てるように上昇させ³⁾、術後 5 日間もそのトラフ値が 50%以上になるように維持する⁴⁾。血中第 VIII 因子または第 IX 因子の活性値が 50%以上あれば、熟練した麻酔科医が行う脊椎麻酔や硬膜外麻酔は禁忌とならない^{4),12)}。硬膜外カテーテルを抜去する際にも、必ず凝固因子活性値が 50%以上あることを確認し、カテーテル抜去後も 24 時間は、活性値のトラフ値が 50%以上になるように維持する^{4),13)}。

【妊娠および分娩時の補充療法および管理における注意点】

1) 妊娠・分娩・産褥期の母体総血漿量の変動に関して：

妊娠すると、その進行とともに母体の総血液量やヘマトクリット値 (Hct) はダイナミックに変動する。総血液量は妊娠第 5 カ月には非妊時の 1.2 倍、妊娠末期には 1.4 倍になる。この増加は主として血漿量の増加であり、総血漿量は妊娠第 5 カ月には非妊時の 1.3 倍、妊娠末期には 1.5 倍になる。血球量の増加は血漿量の増加を下回るため Hct は妊娠の進行に伴い低下する。つまり母体は水血症の状態になる。そのため凝固因子投与によってある血中活性値レベルを得ようとする場合、妊娠末期には、非妊時・妊娠初期に比べて 1.5 倍の投与量が必要となる。一方、分娩終了後、産褥期に入ると水血症はすみやかに是正され、産褥 1～5 日目には総血液量は分娩直前の 0.85 倍となり^{14),15)}、産褥 2～3 週間で非妊時のレベルに戻る^{16),17)}。ゆえに産褥期は、凝固因子製剤の overload による血栓症を起こしやすい時期であり、補充療法を施行する場合はこれらの血漿量の変化を十分理解し、投与量を適切に調節する。

2) 血中第 VIII 因子または第 IX 因子の活性値が直ちに得られない場合に関して：

凝固因子補充療法を施行する際に、直後に凝固因子活性値とともに活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）も測定しておく。それにより両者の関係を把握しておき、APTTを以降の補充療法の目安にする等の工夫をする。

3) 帝王切開手術後の深部静脈血栓症・肺塞栓症の予防に関して：

これについては、母体の静脈血栓塞栓症のリスク因子に基づき、通常通りの予防処置を行う。

4) 妊娠中および分娩時のデスマプレシン使用に関して：

血友病 A の保因者では非妊時の出血時あるいは侵襲的処置・検査時にデスマプレシン注射液の静脈内投与が行われることがある。妊娠中の使用に関しては、多数例で検討された報告はないが、妊娠初期から中期における侵襲的検査（絨毛検査や羊水検査）の際に使用された報告によると、デスマプレシン投与により母体の血中第 VIII 因子活性値は約 3 倍に増加し、かつ母児共に重篤な副作用は認められなかった¹⁸⁾。一方、分娩時のデスマプレシンの使用に関しては、報告はほとんどなく、有効性や安全性については不明である。本剤には血圧上昇や低ナトリウム血症などの副作用があるので、少なくとも妊娠高血圧症候群を合併している症例では使用を避けるべきである。また本剤を使用する場合には、水分や電解質の管理を慎重に行うべきである。

3. 血友病新生児および保因者新生児の管理指針

【出生前の一般的な取り扱い】

〔提言 6〕

母体が血友病保因者と判明している場合は、妊娠中・分娩時・新生児期に母体および胎児・新生児に出血のリスクが増すような手技を最小限にするように心掛ける¹⁹⁾。

【新生児の血友病診断】

〔提言 7〕

- 1) 出生後、臍帯血を用いて速やかに血友病診断を行う⁴⁾¹³⁾¹⁹⁾。
- 2) 第 IX 因子活性は日齢・月齢の標準値をもとに評価する¹⁹⁾。
- 3) 臍帯血の APTT の結果に関わらず、第 VIII 因子あるいは第 IX 因子の活性値を測定する¹⁹⁾。
- 4) 新生児期の頭蓋内出血あるいは帽状腱膜下出血などの重度の出血を契機に診断される血友病患者は少なくないため、血友病の家族歴が無くとも APTT を測定し、延長時には第 VIII 因子および第 IX 因子の活性値を測定する。

〔解説〕

臍帯血による検査は新生児への侵襲を避けることができる、しかし母体血が混入しないように注意する必要がある。必要に応じて、新生児から直接採血を行う¹⁹⁾。

血友病 A あるいは B は典型的には APTT のみが延長するが、各日齢・月齢の正常値と比較する必要がある。母体が保因者の可能性がある場合は、APTT の結果に関わらず、第 VIII 因子あるいは第 IX 因子の活性値を測定する。正期産および早産の新生児では、出生時の第 VIII 因子活性は正常成人と同じあるいはそれより軽度高値を示すため、血

友病 A はほとんどの例で出生時に診断が可能である²⁰⁾²¹⁾。しかし、第 IX 因子活性は生理的に出生時には低値であり、早産児ではさらに低値を示す²⁰⁾²¹⁾。従って、診断および重症度を判定するために生後 3～6 か月時に再検査が必要である¹⁹⁾。家族歴のない血友病患者が約 3 割存在し、新生児期発症の頭蓋内出血あるいは帽状腱膜下出血などの重度の出血が血友病の初発症状となることも少なくないので、必ず APTT を測定し、延長時には第 VIII 因子および第 IX 因子の活性値を測定する。

【血友病新生児の止血管理】

〔提言 8〕

遺伝子組換えあるいは血漿由来の第 VIII 因子製剤あるいは第 IX 因子製剤を止血治療に使用する¹³⁾¹⁹⁾。新生児期は目標の凝固因子活性を得るためには、小児や成人と比較して体重当たり高用量の製剤投与を必要とすることがある。また半減期も短くなることがあるので、凝固因子製剤投与中は凝固因子活性のモニタリングを行う¹⁹⁾。重症血友病 A または B 新生児の重症出血の際は、凝固因子活性を 100%に上昇させる必要がある。小児や成人では凝固因子活性を 100%に上昇させるために第 VIII 因子製剤であれば 50 IU/kg、第 IX 因子製剤であれば 100 IU/kg を投与するが、新生児とくに早産児ではより多くの製剤投与量が必要になることが多い。その目安として第 VIII 因子製剤であれば 75 IU/kg、第 IX 因子製剤であれば 150 IU/kg を投与する。遺伝子組換え第 IX 因子製剤の生体内回収率は、新生児では小児や成人と比較してより低い可能性がある。凝固因子活性は少なくとも 7～10 日間は正常域を維持する¹³⁾。第 VIII 因子および第 IX 因子とも個々の患者における凝固因子活性のモニタリングは必須であり、その結果に応じて投与量を調整する。早期の凝固因子製剤への曝露はインヒビター発生のリスクといわれているが、そのエビデンスはない²²⁾²³⁾²⁴⁾²⁵⁾。しかし、製剤投与後にはインヒビター出現の有無を確認する必要がある。

〔解説〕

新生児での凝固因子製剤の薬物動態の報告はほとんどないため、その投与量は小児と成人の投与量を基に決定する²⁶⁾。新生児、特に早産児では第 VIII 因子の回収率低下と半減期短縮がみられるため、小児や成人と比較して体重当たり高用量の第 VIII 因子製剤を必要とする場合がある²⁷⁾²⁸⁾。新生児期の第 IX 因子の回収率は、小児および成人と比較して低いため、凝固因子活性のモニタリングを推奨する²⁹⁾³⁰⁾。

〔提言 9〕

緊急に止血治療が必要な場合は、血友病と診断される前に新鮮凍結血漿 (FFP: 15～25 ml/kg) を投与しても良い¹⁹⁾。

〔解説〕

家族歴がない場合は、血友病保因者診断はもとより、新生児の APTT や第 VIII 因子または第 IX 因子活性の測定は実施されないことが多く、新生児期の重度な出血が初発症状であることがある。重度な出血があり、APTT の延長から血友病が疑われる場合、凝固因子活性の結果を待つ間 FFP の投与を行う。ただし、止血レベルの第 VIII または IX 因子活性を得るには 15～25 ml/kg の高用量の FFP が必要となるため、特に低出生体重児では容量負荷に注意する。診断が確定すれば、欠損／欠乏している凝固因子製剤投与に切り替える。

〔提言 10〕

デスマプレシンは新生児の血友病患者に使用すべきではない¹⁹⁾。

〔解説〕

デスマプレシンの投与は痙攣を引き起こす希釈性低 Na 血症を来す可能性があり、血友病 A 新生児には用いるべきではない。

【血友病新生児の先天代謝異常検査】

〔提言 1 1〕

先天性代謝異常検査のためのヒールカット採血は出来るだけ避け、熟練したスタッフが静脈採血を行い¹⁹⁾、止血がなされるまで十分に圧迫止血する。

【血友病新生児の脳内・脳外出血の早期診断と予防】

〔提言 1 2〕

脳内出血（あるいは他の出血）を臨床的に強く疑う場合は、凝固因子製剤を直ちに投与し、確定診断のための画像検査を行う¹⁹⁾。

〔解説〕

脳内出血および脳外出血は血友病新生児にみられる重大な出血症状であり、脳内出血は重症血友病新生児の 1～4%にみられる。脳内出血および脳外出血は重大な後遺症の罹患率及び死亡率に有意に関連する³¹⁾³²⁾³³⁾³⁴⁾³⁵⁾。

〔提言 1 3〕

血友病新生児および保因者新生児には出生後速やかに頭部超音波検査を行う¹⁹⁾。超音波検査は硬膜下出血には感度が低いため、何らかの臨床徴候がみられる場合は超音波検査が正常であっても、脳 MRI または CT を施行すべきである¹⁹⁾。また、これらの症

例には凝固因子製剤を投与し、凝固因子活性レベルを 100%まで増加させるべきである
4)。

〔解説〕

すべての早期脳内および脳外出血を検出するにはルーチンの頭部超音波検査は信頼性が高くないが、スクリーニングとしては有益である。

【血友病新生児への凝固因子製剤の予防投与】

〔提言 1 4〕

出血のリスクの少ない通常 of 自然分娩や帝王切開術による分娩における凝固因子製剤の予防投与は、一般的には行われ^{ない}。分娩外傷、吸引または鉗子分娩、分娩第 2 期遷延などの出血のリスクが高い分娩では出血の危険性が高いため血友病の診断後に短期間の凝固因子製剤の予防投与を考慮する¹⁹⁾。早産児には状況に応じて凝固因子製剤の予防投与を考慮する¹⁹⁾。

〔解説〕

新生児に対する凝固因子製剤の予防投与は、新生児期の脳内および脳外出血や他の出血のリスクを減らす可能性があるが、そのエビデンスはない。

【血友病および保因者の新生児の出生時ケア】

〔提言 1 5〕

血友病および保因者である新生児は、新生児期の出血リスクは低い。しかし、稀に凝固因子活性が低い場合もあるため、異常出血の有無を観察すべきである。血友病保因者

である新生児では重度な出血を来したという報告はないため、通常の産科的・新生児ケアを行う。

【予防接種】

〔提言 16〕

血友病患児に対しては、ルーチンの予防接種は皮下投与とし、原則として筋肉注射は避けるべきである⁴⁾¹³⁾。筋肉注射が必要と判断した場合（パリビズマブ投与や抗 HBs 人免疫グロブリンなど）は、筋肉注射前に凝固因子製剤の予防投与を行うことが望ましい。血友病の乳幼児に対するワクチンの定期接種は禁忌事項がない限り積極的に行うことが望ましく、特に B 型肝炎ワクチンは、将来の輸血による B 型肝炎感染予防のため接種すべきである¹³⁾。

〔解説〕

皮下注射は凝固因子製剤の予防投与をせずに、通常通り接種してよい。接種後は 5 分程度圧迫止血を行うことが望ましい。筋肉注射が必要と判断した場合（パリビズマブ投与や抗 HBs 人免疫グロブリンなど）は、筋肉注射前に凝固因子製剤の予防投与を行うことが望ましい（目標凝固因子レベルは 20~40%程度）。筋肉注射には 25~27 ゲージの細い針を使用する。投与部位を 5 分間冷却してから筋肉注射を行い、投与後は最低 5 分間圧迫止血する。

4. おわりに

この指針は、凝固因子活性を院内測定できない施設や凝固因子製剤を常置していない施設での周産期管理を排除するものではない。地域的に専門施設での分娩が困難な場合、血友病の周産期管理に経験の豊富な専門医と連携を取り、より安全な分娩を行うことを推奨するものである。この指針の最大の目的は、ホモ接合体血友病妊婦および保因者妊婦と血友病新生児および保因者新生児の出血をできる限り回避し、また出血症状を伴う場合には早期に適切な止血治療を図ることにある。

引用文献

- 1) Kasper CK. Hereditary plasma clotting factor disorders and their management. *Haemophilia* 2000; 6 (Suppl 1): 13-27.
- 2) 田村彰吾, 小嶋哲人. 血友病 B の分子生物学. 血友病の基礎と臨床改訂 3 版. 白幡聡、福武勝幸編集. 医薬ジャーナル社, 大阪, 2016; 55-64.
- 3) 藤井輝久, 天野景裕, 渥美達也, 石黒 精, 大平勝美, 岡本好司, 勝沼俊雄, 嶋 緑倫, 高橋芳右, 松下 正, 松本剛史, 森下英理子. 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. *血栓止血誌* 2013; 24: 619-639.
- 4) Lee CA, Chi C, Pavord SR, Bolton-Maggs PH, Pollard D, Hinchcliffe-Wood A, Kadir RA. The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleeding disorders--review with guidelines produced by a taskforce of UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia* 2006; 12: 301-336.
- 5) 厚生労働省委託事業 血液凝固異常症全国調査平成 27 年度報告書. 公益財団法人エイズ予防財団. 2016
- 6) 西田恭治. 血友病・von Willebrand 病 (VWD) と妊娠. *産科と婦人科* 2013; 80: 40-46.
- 7) 「輸血療法の実施に関する指針」(改定版) 及び「血液製剤の使用指針」(改定版). 日本赤十字社, 東京, 平成 19 年; 93-94.
- 8) Kadir RA, Economides DL, Braithwaite J, Goldman E, Lee CA. The obstetric experience of carriers of haemophilia. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 803-810.
- 9) Greer IA, Lowe GD, Walker JJ, Forbes CD. Haemorrhagic problems in obstetrics and gynaecology in patients with congenital coagulopathies. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 909-918.
- 10) Chi C, Lee CA, Shiltagh N, Khan A, Pollard D, Kadir RA. Pregnancy in carriers of haemophilia. *Haemophilia* 2008; 14: 56-64.
- 11) Davies J, Kadir RA. Mode of delivery and cranial bleeding in newborns with haemophilia: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Haemophilia* 2016; 22: 32-38.
- 12) Pike GN, Bolton-Maggs PH. Factor deficiencies in pregnancy. *Hematol Oncol Clin North Am* 2011; 25: 359-378.
- 13) Dunkley SM, Russell SJ, Rowell JA, Barnes CD, Baker RI, Sarson MI, Street AM on behalf of the Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation. A consensus statement on the management of pregnancy and delivery in women who are carriers of or have bleeding disorders. *Med J Aust* 2009; 191: 460-463.
- 14) Ueland K, Hansen JM. Maternal cardiovascular dynamics. III. Labor and delivery under local and caudal analgesia. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 103: 8-18.

-
- 15) Ueland K. Maternal cardiovascular dynamics. VII. Intrapartum blood volume changes. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 126: 671-677.
- 16) Cunningham FG. The puerperium. In *Williams Obstetrics* 23rd ed. New York: McGraw-Hill Companies, Inc. 2010; 649-660.
- 17) 下屋浩一郎. 産褥期. 標準産科婦人科学 第4版. 岡井・綾部編集. 医学書院, 東京, 2011: 533-535.
- 18) Mannucci PM: Use of desmopressin (DDAVP) during early pregnancy in factor VIII-deficient women. *Blood* 2005; 105: 3382.
- 19) Chalmers E, Williams M, Brennand J, Brennand J, Liesner R, Collins P, Richards M; Paediatric Working Party of United Kingdom Haemophilia Doctors' Organization. Guideline on the management of haemophilia in the fetus and neonate. *Br J Haematol* 2011; 154: 208-215.
- 20) Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, Powers P. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood* 1987; 70: 165-172.
- 21) Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, Castle V, Powers P. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. *Blood* 1988; 72: 1651-1657.
- 22) Lorenzo JJ, Lopez A, Altisent C, Aznar JA. Incidence of factor VIII inhibitors in severe haemophilia: the importance of patient age. *Br J Haematol* 2001; 113: 600-603.
- 23) van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Fischer K, van den Berg HM. Age at first treatment and immune tolerance to factor VIII in severe hemophilia. *Thromb Haemost* 2003; 89: 475-479.
- 24) Chalmers EA, Brown SA, Keeling D, Liesner R, Richards M, Stirling D, Thomas A, Vidler V, Williams MD, Young D; Paediatric Working Party of UKHCDO. Early factor VIII exposure and subsequent inhibitor development in children with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2007; 13: 149-155.
- 25) Gouw SC, van der Bom JG, Marijke van den Berg H. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood* 2007; 109: 4648-4654.

-
- 26) Rickard KA. Guidelines for therapy and optimal dosages of coagulation factors for treatment of bleeding and surgery in haemophilia. *Haemophilia* 1995; S1, 8-13.
- 27) Gale RF, Hird MF, Colvin BT. Management of a premature infant with moderate haemophilia A using recombinant factor VIII. *Haemophilia* 1998; 4: 850-853.
- 28) Kraft KE, Verlaak R, van Heijst AF, Nováková I, Brons PP. Management of haemophilia in three premature infants. *Haemophilia* 2008; 14: 378-380.
- 29) Poon MC, Lillicrap D, Hensman C, Card R, Scully MF. Recombinant factor IX recovery and inhibitor safety: a Canadian post-licensure surveillance study. *Thromb Haemost* 2002; 87: 431-435.
- 30) Guilcher GM, Scully MF, Harvey M, Hand JP. Treatment of intracranial and extracranial haemorrhages in a neonate with severe haemophilia B with recombinant factor IX infusion. *Haemophilia* 2005; 11: 411-414.
- 31) Ljung R. The optimal mode of delivery for the haemophilia carrier expecting an affected infant is vaginal delivery. *Haemophilia* 2010; 16: 415-419.
- 32) Klinge J, Auberger K, Auerswald G, Brackmann HH, Mauz-Körholz C, Kreuz W. Prevalence and outcome of intracranial haemorrhage in haemophiliacs--a survey of the paediatric group of the German Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH). *Eur J Pediatr* 1999; 158 Suppl 3: S162-165.
- 33) Kulkarni R, Lusher JM. Intracranial and extracranial hemorrhages in newborns with hemophilia: a review of the literature. *J Pediatr Hematol/Oncol* 1999; 21: 289-295.
- 34) Kulkarni R, Soucie JM, Lusher J, Presley R, Shapiro A, Gill J, Manco-Johnson M, Koerper M, Mathew P, Abshire T, Dimichele D, Hoots K, Janco R, Nugent D, Geraghty S, Evatt B; Haemophilia Treatment Center Network Investigators. Sites of initial bleeding episodes, mode of delivery and age of diagnosis in babies with haemophilia diagnosed before the age of 2 years: a report from The Centers for Disease Control and Prevention's (CDC) Universal Data Collection (UDC) project. *Haemophilia* 2009; 15: 1281-1290.

35) Tarantino MD, Gupta SL, Brusky RM. The incidence and outcome of intracranial haemorrhage in newborns with haemophilia: analysis of the Nationwide Inpatient Sample database. *Haemophilia* 2007; 13: 380-382.