原 著

第 VIII 因子濃縮製剤による抑制物質発生血友病 A の出血管理

藤村 吉博* 高瀬 俊夫* 三村 良明*
木下 清二* 高橋 幸博* 吉岡 章*

Management of bleeding episodes with factor VIII concentrates in hemophiliacs with low titre inhibitor

Yoshihiro FUJIMURA*, Toshio TAKASE*, Yoshiaki MIMURA*,
Seiji KINOSHITA*, Yukihiro TAKAHASHI* and Akira YOSHIOKA*

Key words: hemophilia A, factor VIII inhibitor, factor VIII
concentrate, factor IX concentrate

Four patients with severe hemophilia A which had been found to have low titre inhibitor were treated on five occasions with factor VIII concentrates.

Two patients with episodes of traumatic hemorrhage on the chin and intra-abdominal hematoma were treated immediately with factor VIII concentrates. On admission the inhibitor titres were almost undetectable. Factor VIII procoagulant activity (F. VIII: C) was expectedly raised to 160 and 46 % respectively after infusion, and satisfactory hemostatic effects were observed in spite of anamnestic response which began on the following 5—6th day.

Two patients with three episodes such as labial hematoma, hematuria and intestinal bleeding were at first treated with factor IX concentrates, but there were no clinical improvement. At the time of treatment the inhibitor titre was 1.2, 0.86 and 0.1 U/ml (Oxford unit), respectively. Therefore, each case was infused with factor VIII concentrate enough to neutralize inhibitor and gain satisfactory level of F. VIII: C for hemostasis.

F. VIII: C was initially raised to 180, 92 and 72 %, though the levels of 326, 274 and 86 % were respectively expected. These results permitted the calculation that about 2 U of factor VIII concentrates might be neutralized 1 U of inhibitor.

Good hemostatic effects were observed except one case with labial hematoma, which was controlled successfully with continuous infusion of factor IX concentrates.

It was found advisable that factor VIII concentrates should be given firstly to control the life-threatening hemorrhage of the patients with low titre inhibitor,

* 奈良県立医科大学小児科 (〒634 橿原市四条町840), Department of Pediatrics, Nara Medical College, Nara, Japan.

but it was difficult to treat the hemorrhage from mobile soft tissue with use of factor VIII concentrate alone.

緒 言

近年第Ⅷ因子抑制物質の発生した血友病Aの出血管理に第Ⅷ因子の凝固過程を By-pass ある意味で第Ⅸ因子濃縮製剤の大量投与法が有用であると報告され¹⁻⁵⁾, われわれもその成績についてはすでに報告した⁶⁾. しかしその作用機序

についてはまだ不明瞭な点も多く, 血栓形成の危険性も考慮されるので, その投与にあたっては慎重を期する必要がある. われわれはその後, 種々の出血症例に対し第Ⅸ因子濃縮製剤を投与しその止血効果についてさらに検討を重ねつつあるが, 本製剤は筋肉内出血, 関節内出血, 軟部組織出血および抜歯時には有効である

Table 1 Cases developed factor Ⅷ inhibitor in hemophilia A (A), and dose of F. Ⅷ concentrate neutralizing inhibitor in vivo.

(A)					
No. of case	A-163 K. Y.	A-166 H. H.	A-17 Y. O.	A-206 N. K.	
Age of first visit	5Y	6M	5Y	10M	
F. VIII: C (%)	<1	<1	<1	<1	
Detection of inhibitor					
Year	1973	1974	1976	1976	
Age	8Y	4Y	16Y	3Y	
Cumulative expssure					
Days	62	80	91	34	
Times	129	85	162	44	
F. VIII: C (U)	38,000	23,400	52,600	10,501	
Interval since last transfusion	1m	3w	1m	1m	
Factor VIII inhibitor level (U/ml)	1.1	4.75	1.22	0.46	

(B)					
	A-163 K. Y.	A-166 H. H.	A-17 Y. O.	A-206 N. K.	
				(A)	(B)
Body weight (kg)	34.5	19	45	18	22.5
F. VIII inhibitor (U/ml)	<0.1	0.22	<0.1	1.2	0.86
Hematocrit (%)	38	32	16.1	26	24
Blood volume (ml)	2,760	1,520	3,600	1,440	1,800
Plasma volume (ml)	1,711.2	1,033.6	3,020.4	1,065.6	1,368
Total inhibitor (U)	—	227.4	—	1,278.7	1,176.5
Infused F. VIII: C (U)	1,500	2,500	500	4,000	4,000
Expected F. VIII: C (%)	86	203	16.5	326	274
Measured F. VIII: C (%)	72	160	13	180	92
Measured F. VIII: C					
/Expected F. VIII: C	0.84	0.79	0.79	0.55	0.34
Neutralized F. VIII: C (U)					
/1 U of inhibitor	—	2.31	—	1.63	2.26

Fig. 1 Hemostatic management and clinical course for the bleeding episodes on the two cases of hemophilia A with factor VIII inhibitor.

ことを認めている。しかしながら血尿および腸出血等では明確な止血効果がみられず、今回低力価抑制物質の4症例の重篤出血症状に対し、高力価第VIII因子製剤を投与し、その止血効果を検討した。

I. 方 法

(1) 第VIII因子凝固活性 (F.VIII:C): Hardisty 一段法。

(2) 第VIII因子抑制物質: Bloom 変法福井の方法⁷⁾, 正常人血漿4容と被検血漿1容を混和, 37°C, 1時間加温後残存 F.VIII:C を測定。抑制物質力価は Biggs-Bidwell にしたがって37°C, 1時間の加温により 正常人血漿中の F.VIII:C を75%破壊する量を1U/ml (旧 Oxford unit) とした。

II. 症 例

第VIII因子抑制物質の発生した重症血友病A 4患児の5出血症状に第VIII因子濃縮製剤(以下F.VIIIconc)を輸注した。これら4症例の抑制物質発生までの経過は表1のごとくである。

症例Y.O. (奈A-17) 図1左: 18歳, 体重45kg, 16歳時抑制物質検出 (1.22U/ml)。主訴は誘因なく出現した右側腹部痛と嘔吐で, 入院後小児頭大の腹腔内血腫と判明した。抑制物質力価は <0.1U/ml であった。F.VIIIconc 500U を静注し, 30分後 F.VIII:C 13%に上昇, 期待値16.5% (Ht 16.1%) の上昇をみ, 以後6~8時間毎に F.VIIIconc を 800~1,000U, 6日間投与し, F.VIII:C を 20~60%に維持した。嘔吐および腹痛は投与2日目に激減するも, 9日目に抑制物質 3.2U/ml と増加したため, 以後第IX因子濃縮製剤(以下F.IXconc)の投与を行なった。腹腔内血腫は6か月後に完全消失した。

症例H.H. (奈A-166) (図1右): 6歳, 体重19kg, 3歳時抑制物質検出 (4.75U/ml)。主訴は外傷性の頭部血腫形成と出血。抑制物質力価は0.22U/ml であった。F.VIIIconc 2,500U を点滴投与し, 30分後 F.VIII:C は期待値 203% (Ht 32%) に比し, 160% であった。すなわち本患児の場合, 血漿中の全抑制物質量は227.4U であるため, 理論的に1Uの抑制物質を中和す

Fig. 2 Hemostatic management and clinical course for the two bleeding episodes on case N.K.

るに必要な F.VIIIconc は2.31Uとなる。本症例は F.VIIIconc 輸注直後止血し、その後12時間毎に500Uの F.VIIIconc を投与し3日後に頤部血腫は消失した。抑制物質は輸注4日目に0.23U/ml検出され、経時的に6U/mlまで上昇した。

症例 N. K. (奈A-206) : 3歳時に抑制物質が検出(0.46U/ml)され、その後2回の出血歴に対し、F.VIIIconc を投与した。

(A) (図2左): 5歳, 体重18kg. 主訴は下口唇部の膿瘍疹部位よりの出血および血腫形成。抑制物質力価は1.2U/mlであった。F.IXconc 2,000Uを投与するも止血せず、貧血増強(Ht 26%)のため、翌日 F.VIIIconc 4,000Uを投与し、30分後F.VIII:Cは180%と上昇したが、期待値326%に比し低値であった。すなわち1Uの抑制物質を中和するに要した F.VIIIconc は1.63Uと計算された。F.VIIIconc 投与後一旦止血し、以後5日間1,000~1,500Uを12時間毎に投与したが、4日目に再出血し、5日目より

0.32U/mlの抑制物質が検出され、最高18U/mlまで達したので、再び F.IXconc 2,000U×2/日の投与を開始し、4日目に止血し得た。

(B) (図2右): 6歳, 体重22.5kg. 主訴は腹痛。入院翌日よりタール便の出現を認めたので、F.IXconc 1,000U×1~2/日の投与を4日間行なったが、腹痛ならびにタール便は漸次増強したので、F.VIIIconc 4,000Uの点滴投与を行なった。輸注30分後の F.VIII:C は期待274%(Ht 24%)値に比し、92%と低値であった。すなわち抑制物質1Uを中和するに必要な F.VIIIconc は2.26Uであった。以後6日間、F.VIIIconc 1,000U×2/日の投与を行ない、タール便は2日目に消失し、再出血はなかった。6日目より抑制物質が4.25U/ml検出され、以後最高28.8U/mlまで上昇した。

症例 K. Y. (奈A-163) (図3) : 12歳, 体重34.5kg, 5歳時抑制物質検出(1.1U/ml). 主訴は血尿で、入院後の排泄性腎盂造影で、右腎

Fig. 3 Hemostatic management and clinical course for the bleeding episode on the one case of hemophilia A with factor VIII inhibitor.

臓出血と判明。抑制物質力価は $<0.1 \text{ U/ml}$ であった。F. IX conc $2,000 \text{ U} \times 2/\text{日}$ の投与を4日間行なったが、血尿の増大と同時に嘔吐の出現が見られたため、F. VIII conc $1,500 \text{ U}$ の投与を行なった。期待値86% (Ht 38%) に比し、実測値は72%で、ほぼ期待値どおりの上昇を確認したので、以後同量を2日間、 $500 \text{ U} \times 2/\text{日}$ を3日間投与し、血中F. VIII : Cを16%~150%に維持した。腹痛、嘔吐、血尿は投与2日後にはほぼ消失したが、5日目に抑制物質 1.56 U/ml が検出され、以後最高 24.8 U/ml にまで達した。

III. 考 案

反復せる輸血、補充療法を受けた重症血友病Aに第VIII因子抑制物質の発生することはよく知られており、その頻度はBrinkhousの集計によると6~8%である⁸⁾。一旦抑制物質が発生すると、その出血管理は極めて困難となり、従来諸家により交換輸血、免疫抑制剤の併用等が

適宜行なわれてきた^{9~14)}。近年これらの出血症状に対し、F. IX conc の大量投与および活性化F. IX conc の投与が有効であるとされ、著者らもその効果についてはすでに報告した^{1~6)}。しかし、F. IX conc 大量投与による血栓形成の危険性に加え、その作用機序も充分には解明されておらず、そのモニターも適切なものがない^{15~17)}。われわれはその後種々の出血機会に遭遇し、前述した血尿、腸出血等のごとく、必ずしもF. IX conc のみでは止血不十分な場合もあり、その時には抑制物質力価が低値であることを確認の上、F. VIII conc の投与が適応になると考える。しかしながらF. VIII conc の投与により5~7日後に抑制物質の急激な上昇 (anamnesic response) が生ずるため、その期間内に大量のF. VIII conc を投与し、抑制物質を中和後、さらに目的とする止血レベルを維持することにより完全止血が期待できる症例を選ぶ必要がある。近年本邦に導入された高力価第VIII因子濃縮製剤は 1 ml 当り、25~50UのF. VIII : Cを含有しているため、かかる抑制物質発生例の出血管理に適剤と考えられる。われわれの成績によると、1Uの抑制物質を中和するのに必要なF. VIII conc 1.63~2.31Uはであった (表1, 下参照)。

結 語

(1) 低力価の第VIII因子抑制物質発生血友病Aで、重篤な出血症状に対しては、まず高力価第VIII因子濃縮製剤の投与により抑制物質を中和し短時間内にF. VIII : Cを目標止血レベルまで上昇せしめ、anamnesic response の起こる前に止血を計ることが第一義と考えられる。自験例4例の腹腔内血腫、頤部出血、血尿および腸出血例でその妥当性が立証された。ただし舌、口唇部等の可動部位の出血に対してはしばしば再出血をみ、第VIII因子濃縮剤のみによる出血管理は困難である。

(2) 生体内では約2U (1.63~2.31U) の第VIII因子濃縮製剤により1Uの抑制物質が中和されることが明らかとなった。

文 献

- 1) Feket, L. F., Holst, S. L., Peetoom, F., et al.: "Auto-Factor IX concentrate; a new therapeutic approach to treatment of hemophilia A patients with inhibitor. Presented at the 14th International Congress of Hematology, Sao Paulo, Brazil, 1972, abstr. p. 295.
- 2) Kurczynski, E.M. and Penner, J.A.: Activated prothrombin concentrate for patients with factor VIII inhibitors. N. Engl. J. Med., **291**; 164, 1974.
- 3) Abildgaard, C. F., Britton, M. and Harrison, J.: Prothrombin complex concentrate (Konyne) in the treatment of hemophilic patients with factor VIII inhibitors. J. Pediatr., **88**; 200, 1976.
- 4) Kelly, P. and Penner, J.A.: Antihemophilic factor inhibitors; Management with prothrombin complex concentrates. J. A. M. A., **236**; 2061, 1976.
- 5) Sultan, Y., Brouet, J. C. and Debre, P.: Treatment of inhibitors to factor VIII with activated prothrombin concentrate. N. Engl. J. Med., **291**; 1087, 1974.
- 6) 藤村吉博, 吉岡 章, 吉岡慶一郎, 高宮 脩, 他: 第VIII因子抑制物質についての研究 (第2報)—Prothrombin Complex Concentrate による止血管理—, 臨床血液, **18**; 467, 1977.
- 7) 福井 弘: 凝固第一相の阻止物質. 日本血液学会雑誌, **36**; 458, 1973.
- 8) Weiss, A. E.: Circulating inhibitors in hemophilia A and B; Epidemiology and methods of detection. Handbook of hemophilia (Part II), Edited by Brinkhous, K. M. and Hemker, H. C. Excerpta Medica, Amsterdam, 1975, p. 629.
- 9) Edson, J. R., McArthur, J. R., Branda, R. F., McCullough, J. J., et al.: Successful management of a subdural hematoma in a hemophiliac with an anti-factor VIII antibody. Blood, **41**; 113, 1973.
- 10) Cobcroft, R., Tamagnini, G. and Dormandy, K. M.: Serial plasmapheresis in a hemophiliac with antibodies to F. VIII. J. Clin. Pathol., **30**; 763, 1977.
- 11) Green, D.: Suppression of an antibody to factor VIII by a combination of factor VIII and cyclophosphamide. Blood, **37**; 381, 1971.
- 12) Hultin, M.B., Shapiro, S. S., Bowman, H. S., Gill, F. M., et al.: Immunosuppressive therapy of factor VIII inhibitors. Blood, **48**; 98, 1976.
- 13) Nilsson, I. M. and Hedner, U.: Immunosuppressive treatment in haemophiliacs with inhibitors to factor VIII and IX. Scand. J. Haematol., **16**; 369, 1976.
- 14) Hruby, M.A. and Shulman, I.: Failure of combined factor VIII and cyclophosphamide to suppress antibody to factor VIII in hemophilia. Blood, **42**; 919, 1973.
- 15) White, II, G.C., Roberts, H. R., Kingdon, H. S. and Lundblad, R. L.: Prothrombin complex concentrates; Potentially thrombogenic materials and clues to the mechanism of thrombosis in vivo. Blood, **49**; 159, 1977.
- 16) 桜川信男, 高橋 薫, 星山真理, 新谷憲治, 他: Factor IX concentrates の性状と, その thrombogenicity について. 最新医学, **32**; 985, 1977.
- 17) Pepper, D. S., Banhegyi, D. and Howie, A.: Spectrophotometric determination of factor Xa generation in factor IX concentrates. Thrombos. Haemostas., **37**; 535, 1977.