高力価第VIII因子抑制物質を有する血友病Aの 右大腿慢性囊腫様血腫摘除術の経験

吉岡 章 阪井 利幸 嶋 緑倫
三上 定昭 福井 弘

奈良県立医科大学小児科学教室

河 崎 則 之 増 原 健 二
同 整形外科科学教室

(昭和56年6月26日受付)

SURGERY OF CHRONIC CYSTIC HEMATOMA ON THE RIGHT THIGH IN A HEMOPHILIA A WITH A POTENT FACTOR VIII INHIBITOR

Akira Yoshioka, Toshiyuki Sakai, Midori Shima, Sadaaki Mikami,

Hiromu Fukui, Noriyuki Kawasaki* and Kenji Masuhara*

Department of Pediatrics and Department of Orthopedics*, Nara Medical College

A surgical case was described of 40-year-old hemophilia A with chronic blood cyst on the right thigh and with a potent factor VIII inhibitor (40 Bethesda units). Surgery was performed under extensive plasmapheresis and a large amount of infusion of factor VIII concentrate (42,500 U on the first operation day). During 5 days following operation, factor VIII level was maintained at over 25%, which enabled us to control hemorrhage. However, two serious problems, i.e., hemolytic anemia and anamnestic rise in factor VIII inhibitor titre, appeared on the 6th day after operation. The former healed by administration of prednisolone. For the latter problem, prothrombin complex concentrate was given every 8 hrs for 12 days until the sutures of operation wound were removed. There was no bleeding although inhibitor titre rose to 460 Bethesda units.

序 言

血友病Aの補充療法は Cohn I 分画, cryoprecipitate, 次いで 高力価濃縮第VIII因子の 開発, 導入によって大きく進歩し, 大手術といえども大過なく行えるようになった¹⁾. しかしながら第VIII因子抑制物質, 特に高力価の抑制物質を有する血友病A患者の重篤出血の止血管理は今日なお種々の困難な問題を包含している. こういった症例の止血療法の方針としては交換輸血, Plasmapheresis (血漿搬出法), ヒトまたは動物由来の第VIII因子濃縮製剤の大量投与, あるいはプロトロンビン複合体製剤の投与などの単独または併用が行われ, 有効例の報告が多い. しかし, 一部には無効例の

報告もあって, それぞれの評価は一定でない. これらの事情から今日ではまだ抑制物質発生の例の大手術成功例はきわめて少ない^{2)~15)}. われわれは高力価第VIII因子抑制物質を有する血友病A患者の右大腿慢性囊腫様血腫摘除術に成功したので, その止血管理の詳細を報告し, あわせてこれらの止血療法に随伴する問題点のいくつかについて考察する.

症 例

症例: 奈A (315) M.O. 40歳, 男性. 家庭用電気器具修理.

初診: 昭和55年5月11日.

家族歴: 血族者に出血傾向はなく, 血族結婚も

ない。

既往歴：幼児期より皮下血腫，足，膝関節出血および外傷性出血を反復しており，20歳時にはじめて長崎大学原研内科にて血友病Aとの診断を受けた。30歳まで輸血，補充療法は一切うけていなかった。

現病歴：34歳時（昭和49年）些細な外傷によって右大腿上部内後側に小皮下血腫の形成をみとめるも放置していた。3年後，その血腫は次第に増大したため，AHF-cryoprecipitate（ミドリ十字）（以下 AHF-cryo）の3～6バイアル/日の連日投与を約1カ月受け血腫の縮少をはかったが，大した効果はなかった。昭和54年10月，血腫は小児頭大にまで増大したため長崎大学原研内科に入院（第1回目）した。穿刺吸引にて約100mlの褐色血性液が排液され血腫は縮小した。次いでAHF-cryo，3～6バイアル/日の連日投与が約2カ月間行われ退院した。しかし，その3カ月後の昭和55年3月，今度は左側大腿の有病性腫脹のため再入院（2回目）した。入院後は8時間毎に3日間，第Ⅷ因子濃縮製剤（Hemofil S, Travenol）1,000単位（以下 u）の投与をうけたが，臨床的改善は認められなかった。第Ⅷ因子抑制物質の発生が疑われ，検索の結果，6.4u/ml（Bethesda）¹⁶⁾の抑制物質が検出された。

そこで3月7日に6,000mlの新鮮全血による交換輸血，次いで，3月10日には5,000mlの新鮮凍結血漿による plasmapheresis が行われ，3月11日には第Ⅷ因子抑制物質は一旦消失した。しかし，14日には137u/ml（Bethesda：以下省略）にまで急速に上昇した。この操作によって左側大腿血腫は漸次消失したものの，4月8日には右側大腿血腫はさらに増大し，右下腿の知覚障害を来すに至った。そこで，プレドニソロン30mgの内服が10日間行われ，次いで，4月21日，25日にそれぞれ5,000mlの新鮮凍結血漿による plasmapheresis と血腫の穿刺排液が行われたが，一時的縮少を認めたのみであった。

以上の経過より，血腫摘除術の目的で，5月11日，奈良医大付属病院に転院した。

入院時現症：右大腿の後内側面に11×19cm，最大周径57cmの大きさの比較的硬い腫瘤を認める以外特記すべきことなく，貧血，黄疸も認められなかった（写真1）。

入院時検査成績（表1）：貧血なく，出血時間，血小板数は正常。全血凝固時間は2時間以上，プロトロンビン時間は正常なるも，カオリン活性化部分トロンボプラスチン時間（170秒）は延長。第Ⅷ因子凝固活性（Ⅷ：C）1%以下，第Ⅷ因子関連抗原（ⅧR：AG）100%，von Willebrand 因子活性（ⅧR：WF）90%¹⁷⁾，他の凝固因子（第Ⅰ，Ⅱ，Ⅴ，ⅦおよびⅩ因子）活性はすべて正常であったが，第Ⅸ因子活性は22%と低下してい

写真 1

表1 入院時凝固検査成績（昭和55年3月11日）

Bleeding time (min.)	3
Platelet count ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	200
Clotting time (min.)	> 120
Prothrombin time (sec)	12
Kaolin-PTT (sec)	170
Thrombin time (sec)	normal
Factor I (mg/dl)	320
Factor II (%)	85
Factor V (%)	90
Factor VII (%)	95
Factor VIII	
Ⅷ：C (%)	< 1
ⅧR：AG (%)	100
ⅧR：WF (%)	90
Factor IX (%)	22
Factor X (%)	90
Factor VIII-inhibitor (U/ml)	128
FDP ($\mu\text{g/ml}$)	< 5

写真2 大腿血腫 CT 像

た。この低下は後述する第Ⅷ因子抑制物質による測定系の基質（第Ⅸ因子欠乏血漿）中のⅧ：Cに対する影響と考えられた。Bethesda 単位にて表現すると、この抑制物質力価は128u/mlであった。

右大腿血腫のCT像は写真2のごとくで、右大腿骨の内側に筋血腫と思われる8×8cmのlower density とさらにその内後方に皮下血腫と思われる小児頭大の均一な lower density 像を認めた。

以上の結果より、われわれはこの血腫はもはや保存的療法で縮小、消失を計ることは不可能であり、かつ、このまま放置すれば破裂、感染の危険が濃厚ゆえ、摘出すべきであると考えた。しかし、手術を行うにはこの時点では抑制物質力価が高く、50u/ml以下に減少するまで待機することにした。約1ヵ月後、抑制物質は40u/mlに低下したので、昭和55年6月12日、血腫摘除術が行われた。

術前の治療

血中抑制物質力価をさらに稀釈、低下させるために手術前3.5時間より Hemonetics Model-30 を用いて Plasmapheresis を行った。まず、3,000 ml の患者血漿と同量の新鮮凍結血漿を血漿交換した。次いで、1,000ml の患者血漿を12,500u (200u/kg, 500ml) の高力価濃縮第Ⅷ因子製剤 (Kryobulin, Immuno AG) で置換した。この

図1 術前、術後経過
(1) 第Ⅷ因子補充療法と検査成績

plasmapheresis によって第Ⅷ因子抑制物質は15u/mlまで低下し、血中Ⅷ：Cは5%に上昇した。さらに12,500uのKryobulinを1時間以上かけて輸注し、Ⅷ：Cが25%にまで上昇したことを確認して手術を開始した(図1)。

手術所見

手術はGFOによる全身麻酔下に行われた。まず、穿刺吸引によって腫瘍から640mlの黒褐色の血性液体が排液され、次いで皮膚切開が加えられた。囊腫様の血腫壁は強靱な線維性膜で形成されており、皮下脂肪組織との剥離が困難であった。血腫は連なる2つの囊腫より形成されており、240gの赤褐色の凝血塊を含んでいた。また囊腫の底辺の一端は単径靱帯に、他端は内転筋の下端にのびていた。

囊腫はその壁を含めて注意深く摘除し、形成された死腔は皮下組織を縫い合わせて可及的に小さくした。さらに弾性包帯で圧迫した。術中出血量は約200mlであった。

術後の治療と経過

手術終了1.5時間後に10,000u (160u/kg)のKryobulinを輸注し、Ⅷ：Cは54%に上昇した。しかし、なお、この時点でも抑制物質力価は5u/mlを示した。そこで4時間後に5,000u (80u/kg)の

図2 術後経過
(2) プロトロンビン複合体製剤療法と検査成績

Kryobulin を追加投与した。Ⅷ：Cは82%に上昇したが翌朝（6月13日）には15%に低下した。術後第1日（13日）は Kryobulin を朝夕2回2,500u（40u/kg）を輸注し血中Ⅷ：Cを34~100%に維持した。しかしながら、術後第2日（6月14日）には右大腿手術部の有痛性腫脹が出現し、Ⅷ：Cは3%に低下していた。そこで、10,000u（160u/kg）の Kryobulin と300ml の赤血球浮遊液の投与下に再手術（血腫除去術）を行った。約300gの血塊を除去した。終了後のⅧ：Cは64%であった。引続いて同量の第Ⅷ因子濃縮剤を12時間毎に2回投与し、Ⅷ：Cは最高210%に達した。この時点での血中フィブリノゲン量は1,100mg/dlと上昇したが、幸いにも高フィブリノゲン血症に伴う臨床症状はみられなかった。翌日（15日）からは5,000u（80u/kg）の Kryobulin を8時間毎に輸注することにした。しかし、Ⅷ：Cの上昇は次第に悪化し、最高26%であった。そして、初回の手術後第5日（17日）には Kryobulin 10,000u（160u/kg）の8時間毎輸注にもかかわらず、Ⅷ：Cは1%以下と全く上昇しなくなった。この時

点の血中第Ⅷ因子抑制物質は35u/mlであった。もはや第Ⅷ因子濃縮剤による止血管理は不能と考え、Kryobulin に代ってプロトロンビン複合体製剤（Konyne, Cutter Lab, USA）に変更し、8時間毎に第Ⅸ因子活性として、5,000u、80u/kgを12時間連日投与した。抑制物質力価は第Ⅷ因子剤による anamnestic response のため、術後9日目には460u/mlと急上昇し、その後10日間は約400u/mlであった。しかし、かかる高値にかかわらず、Konyne の連続投与中、創部の異常出血は皆無であった。

6月18日止血療法剤を Konyne に変更した直後から患者に黄疸が出現してきた（図2）。しかし、肝脾腫はなく、一般末梢検血像では赤血球数 $2.97 \times 10^6/\text{mm}^3$ 、ヘモグロビン9.1g/dl、ヘマトクリット26%、そして網状赤血球増多9.6%であり、塗抹標本で赤血球の連銭形成を認めた。血清ビリルビン値は直接型0.7mg/dl、間接型4.1mg/dl、GOT 49u、GPT 30u、LDH 1,220uであった。また、血清の直接クームス試験は陰性であった。患者の血液型はB型、Rh（+）にもかかわらず血

中抗B凝集素価は256倍であった。以上より、超大量第Ⅷ因子製剤の投与による溶血性貧血と診断し、プレドニソロン 50mg/日の経口投与を開始した。その結果、Konyne の連日投与にもかかわらず、約2週間後にはこの溶血性貧血は改善した。患者は縫合部の抜糸も出血なしに終了し、歩行訓練を経て9月2日無事退院した。

抑制物質は術後9日目の460u/ml を最高に以後漸減し、退院時は80u/ml であった。

考 察

血友病の合併症の中で慢性囊腫様血腫や偽腫瘍は比較的稀れなものである。Gunning (1966)¹⁸⁾は血友病性囊腫を文献上36例集計し、重症血友病の1～2%にみられると述べた。Steel ら¹⁹⁾ (1969)はやはり文献上の血友病性偽腫瘍47例を集計考察した。一方、奈良医大小児科学教室では1955年～1980年の間に血友病患者を約390名観察してきたが、そのうち慢性血友病性囊腫の合併は15名(3.8%)であった。この15名を囊腫形成部位別にみると大腿が7例と最も多く、次いで骨盤骨、胫骨、蹠骨および上腕骨がそれぞれ2例ずつであった。Gunning や Steel らも大腿(骨)、腹部(骨盤)が好発部位と述べている(表2)。われわれの症例は本報告例を除いてすべて抑制物質非保有者で、cryo 剤または高力価濃縮製剤による補充療法下に観血的摘除術に成功している。

さて、本症例にみられた右大腿囊腫は過去6年

表2 血友病性慢性囊腫または血友病性偽腫瘍の頻度

	Gunning (1966)	Steel et al. (1969)	奈良医大 (1955～1980)
症例数	36	47	15
頻 度	重症型の1～2%		全血友病の3.8% (15/390)
発生部位			
腹部および骨盤内	22	12	2
腸 骨	9		
大腿および大腿骨	9	20	7
胫骨および腓骨	3	3	2
蹠 骨		4	2
足		2	
上腕骨	1		2
手	2	2	
その他		4	

間の間に次第に増大し、小児頭大にまで達していた。その上、高力価の第Ⅷ因子抑制物質の発生によってそのとるべき治療方針はより限定され、困難なものと考えられた。抑制物質を持つ血友病患者の手術的侵襲は基本的には極力回避すべきと考えられる。しかし、実際に諸般の事情によりすでに、多数抜歯を含む外科的(手術)治療を行った十数例の報告がある(表3)。これらの多くはいわゆる low responder であり、high responder の場合には抑制物質力価が低下するまで待機して後に行われている。それは高力価抑制物質を中和し、手術を可能ならしめるには超大量の第Ⅷ因子製剤を必要とするからである。Kasper ら²⁰⁾の定義によれば、1 Bethesda 単位(1u/ml)とは患者血漿と等量の正常プール血漿を37℃で2時間混合後、正常血漿中のⅧ:Cの50%が不活化される抑制物質力価であると規定されている。換言すればⅧ:Cの0.5単位は1 Bethesda 単位の抑制物質によって中和されることになる。本症の本学付属病院入院時の抑制物質力価は128Bethesda u/ml であった。したがって、この抑制物質を完全に中和するのに必要な第Ⅷ因子製剤量を算定してみると次のようになる。

$128u \times 1/2 \times 60 \text{ (kg)} \times 50 \text{ (血漿量 ml/kg)} = 192,000u$ 、もしこれを500u/1バイアルの第Ⅷ因子濃縮剤を用いたとして少なくとも384バイアル(7,680ml)が必要となる。そこでわれわれは抑制物質力価の低下を期待してしばらく待機した。1カ月後には40Bethesda u/ml となったので摘出術にふみきった。

手術に先立って精神的な plasmapheresis を Hemonetics Model 30 を用いて行った。すなわち、患者から4,000ml の血漿を搬出し、3,000ml の同型(B型)新鮮凍結血漿と12,500u (25バイアル, 500ml) の第Ⅷ因子濃縮剤を輸注した。この操作によって抑制物質力価は40u/ml から15u/ml にまで低下し、さらに12,500u の第Ⅷ因子濃縮剤を追加することによって手術が可能な血中Ⅷ:Cレベルを得ることができた。

しかし、このような強力な plasmapheresis と

表3 第Ⅷ因子抑制物質を有する血友病A患者の手術例（多数歯抜歯を含む）

著者（年代）	年齢	Ⅷ:C (%)	出血症状 または手術	第Ⅷ因子抑制物質 (U/ml)	補充療法剤	第Ⅷ因子抑制物質の anamnesic rise	溶血性貧血 の合併	高フィブリノゲン 血症	予後
Hall (1961)	43	<1	多数歯抜歯	1-2 (Oxford)	全血、ヒトまたはウシ AHG	+			治癒
	39	<1	多数歯抜歯	+	ウシ AHG	+			治癒
Roberts et al. (1965)		<1	後腹膜出血	1:32	交換輸血	+			治癒
Edson et al. (1973)	20	<1	硬膜下血腫	8	交換輸血	+	+	2.8g/dl	治癒
Ekert et al. (1975)	18	<1	上皮内血腫	1 (New Oxford)	活性化 PPSB				治癒
Abildgaard et al. (1976)	12	<1	多数歯抜歯	100 (Bethesda)	Konyne				治癒
Nilsson (1976)	16	<1	硬膜下血腫	0.4	Ⅷ-conc.	+			治癒
Gibson et al. (1976)		<1	耳下腺腫瘍	1-2 (Oxford)	Ⅷ-conc.	+			治癒
Cobcroft et al. (1977)	23	<1	多数歯抜歯	4 (Bethesda)	連続血漿交換	-			治癒
Blatt et al. (1977)	11	<1	虫垂切除術	3 (Bethesda)	Ⅷ-conc. Proplex *	+			治癒
Preston et al. (1977)		<1	全抜歯	12 (Bethesda)	FEIBA				治癒
Mannucci et al. (1979)	51	<1	多数歯抜歯	19 (New Oxford)	Auto-F. IX				治癒
	24	<1	多数歯抜歯	29 (New Oxford)	Auto-F. IX				治癒
Stenbjerg et al. (1980)	22	<1	全抜歯	36 (Bethesda)	FEIBA, RBC	+			治癒
Penner (1980)		<1	右骨盤偽腫瘍	非常に低い	Ⅷ-conc. Auto-IX *	+			治癒
	21	<1	全股関節置換術	8 (Bethesda)	Ⅷ-conc. Autoplex *	+			治癒
本報告例 (1981)	40	<1	右大腿萎縮様血腫	40 (Bethesda)	Ⅷ-conc., Konyne *	+	+	1.1g/dl	治癒

* 印の製剤は第Ⅷ因子抑制物質の anamnestic rise の後使用された

表4 血友病A患者の第Ⅷ因子製剤による補充療法中に発生した溶血性貧血報告例

著者	年	年齢	第Ⅷ因子製剤の種類	投与量	溶血の原因
Mc Millan et al.	1961	13	分画Ⅰ	24 grams	高フィブリノゲン血症
		15	分画Ⅰ	45 grams	高フィブリノゲン血症
Marder et al.	1966	22	Fibro- AHF	0.26 mg/kg × 9日	抗A
		26	Fibro: AHF		抗A
Oberman et al.	1966	25	乾燥プール血漿	7,500 ml	抗B
Rosati et al.	1970	22	Hemofil	57,000 単位	抗A
Seeler	1972	53	乾燥プール血漿	4,000 ml	
			Fibro- AHF	10 grams	抗A
		51	Cryoprecipitate	60 バイアル	抗A
		19	Cryoprecipitate		抗A
Edson et al.	1973	21	血漿交換		高フィブリノゲン血症
Tamagnini et al.	1975	34	AHF- conc.	36,000 単位	抗A (1:32)
Ashenhurt et al.	1976	3	AHF- conc.	14,987 単位	抗B (1:2048)
本報告例	1981	40	Kryobulin	140,000 単位	抗B (1:256)

手術日のみで総量42,500u、85バイアルという第Ⅷ因子濃縮製剤の大量輸注によって、2つの重篤な副作用がもたらされた。1つは溶血性貧血であり、もう1つは anamnestic response による抑制物質力価の再上昇であった。

すでに血友病の大量補充療法に伴う溶血性貧血発生の報告は1961年の McMillan ら²¹⁾以来10数例をみる⁴⁾²²⁾⁻²⁷⁾(表4)。これらの原因としては製剤中に含有するフィブリノゲンの蓄積による高フィブリノゲン血症と製剤中の抗Aまたは抗B凝集素によるものに大別される。その他、ごく最近、血友病Aインヒビター症例(血型A)の頭蓋内出血治療中に溶血性貧血を呈し、直接クームス陽性であった1症例が報告されており²⁸⁾。原因論上興味深い。本報告例は中等度の溶血性貧血を術後6日目に呈したが、この間に総量140,000u(280バイアル)の第Ⅷ因子濃縮製剤の輸注をうけていた。血中フィブリノゲン量は術後3日目には一旦1,100mg/dlまで上昇したが、以後漸減した。第Ⅷ因子濃縮剤は従来の Cohn I 剤或はクリオプレチピテート剤に比し、フィブリノゲン含量は著しく少いとされる。今回、使用した Kryobulin 中

には10mg/ml(200mg/バイアル)含有されていた。術後3日までに140バイアル投与されているので、フィブリノゲン量は計28,000mg 注入されたことになる。フィブリノゲンの生体内半減期は3~5日とされているので、この3日間における減少をも考慮しなければならないが、一応無視して、患者の循環血漿量2,880mlより算定すると血漿中1,300mg/dlの値となり、上記の値(1,100mg/dl)はこれに近似した。従って、第Ⅷ因子濃縮剤も超大量輸注した場合は血中フィブリノゲン量の増加をもたらすので留意を要する。一方、患者の血液型はB型であったにもかかわらず、黄疸出現時(術後6日目)の血中抗B凝集素価は256倍であった。すでに第Ⅷ因子製剤の中には血液型別にプールされた製剤も入手可能になりつつあるが、本症例では超大量を要したことより、血液型を特定していない製剤を用いた。なお、患者の直接クームス試験は陰性であった。以上の事実から本患者に出現した溶血性貧血は第Ⅷ因子濃縮製剤中に含まれる抗B凝集素価の蓄積によるものと考えられた。

抑制物質力価の anamnestic response について

いえば、本例では超大量補充療法によって第Ⅷ因子抑制物質は一旦中和され、消失したものの、手術後5日目に再出現し、以後急速に上昇した。出現後は4日後に最高値(460Bethesda 単位)に達した。1972年の Fekete ら²⁹⁾の報告以来、血友病A抑制物質発生例の止血療法剤として数種のプロトロンビン複合体製剤が用いられ、多くの症例で良好な止血効果を示したことが述べられてきている^{11) 15) 30) ~ 33)}。その止血機序に関しては未だ十分解明されたわけではないが、F. IXa, F. Xa, F. IIa (トロンビン) および F. VIIa などの活性化因子が第Ⅷ因子の止血機序を by pass して作用することによって考えられている³⁴⁾。われわれの教室でも過去3年間に10名以上の抑制物質発生症例の関節、筋肉出血に Konyne を用い、その効果を確認してきた。その他、膿痂疹に続発した下口唇血腫、血胸あるいは腹腔内血腫にも Konyne (第Ⅸ因子活性として75~100u×2/kg/日、7~10日連日輸注)を用いて止血に成功している³⁵⁾。またこれらの症例では幸いにも肝炎やDICといった副作用はみられなかった。一方、活性化プロトロンビン複合体製剤である FEIBA (Immuno AG, Austria) は十分な止血効果を示す症例のある他、DIC という重篤合併症^{36) 37)}や、anamnestic response の危険性^{12) 36) 38) 39)}が報告されていることから、本症例での抑制物質力価上昇後の止血管理には Konyne を用いることにした。投与量は過去の経験より、80u×3/kg/日とし、創部の抜糸まで12日間連日輸注を行った。この間出血は皆無で、かつ、みるべき副作用もなかった。

以上の経験より、われわれは抑制物質を有する血友病A患者において、その患者が真に生命をおびやかされるような出血症状や日常生活が極度に障害されるような場合には、外科的処置といえども可能であることを証明した。しかし、その場合でも患者の抑制物質力価は可能な限り低い状態で手術にふみきるべきであると考える。

結 語

高力価第Ⅷ因子抑制物質(40Bethesda 単位)を有する40歳の血友病A患者の右大腿慢性囊腫様

血腫摘除術の経験を報告した。手術に先立って Hemonetics Model 30による plasmapheresis と大量第Ⅷ因子濃縮製剤(手術当日のみで42,500単位)の投与を行った。術後5日間は濃縮製剤輸注にて血中第Ⅷ因子活性レベルを25%以上に維持した。術後6日目には溶血性貧血と抑制物質の anamnestic response が出現した。前者は製剤中、含有する抗B凝集素によるものと考えられ、プレドニソロンの経口投与にて治癒した。後者に対してはプロトロンビン複合体製剤(Konyne)の8時間毎投与を抜糸終了まで12日間施行した。この間、抑制物質力価は最高460Bethesda 単位まで上昇したが、何ら異常出血や副作用をみることなく手術は成功した。

本論文の要旨は The second international symposium on hemophilia treatment(1981年3月13~14日, Tokyo)と第29回日本輸血学会総会(1981年6月10~12日, 金沢市)にて発表した。

本研究の遂行にあたっては厚生科学研究「血液凝固因子および血液凝固阻害物質に関する研究」(班長安部英教授)の援助によった。

文 献

- 1) 福井 弘: 第Ⅷ因子および第Ⅸ因子製剤による血友病の補充療法. *Medical Postgraduates*, 17: 569—584, 1979.
- 2) Hall, M.: Haemophilia complicated by an acquired circulating anticoagulant: a report of three cases. *Brit. J. Haemat.*, 7: 340—348, 1961.
- 3) Roberts, H.R., Scales, M.B., Madison, J.T., Webster, W.P. and Penick, G.D.: A clinical and experimental study of acquired inhibitors to factor VIII. *Blood*, 26: 805—818, 1965.
- 4) Edson, R.J., McArthur, J.R., Branda, R.F., McCullough, J.J. and Chou, S.N.: Successful management of a subdural hematoma in a hemophiliac with an anti-factor VIII antibody. *Blood*, 41: 113—122, 1973.
- 5) Rizza, C.R. and Biggs, R.: The treatment of patients who have factor-VIII antibodies. *Brit. J. Haemat.*, 24: 65—82, 1973.
- 6) Ekert, H. and McVeagh, P.: Activated PPSB in the treatment of a patient with haemophilia and antibodies to factor VIII. *Med. J. Aust.*, 2: 675—677, 1975.
- 7) Abildgaard, C.F., Britton, M. and Harrison,

- J.: Prothrombin complex concentrate (Konyne) in the treatment of hemophilic patients with factor VIII inhibitors. *J. Pediat.*, 88: 200—205, 1976.
- 8) Nilsson, I.M.: Management of haemophilia in Sweden. *Thrombos. Haemostas. (Stuttg.)*, 35: 510—521, 1976.
- 9) Gibson, B., Matthews, J. and Rizza, C.R.: An operation on a patient having factor VIII antibody. In the treatment of haemophilia A and B and von Willebrand's disease. Ed. by Biggs, R. Blackwell Scientific Publications, Oxford, London, Edinburgh, Melbourne, 1978, pp. 195—197.
- 10) Cobcroft, R., Tamaglini, G. and Dormandy, K.M.: Serial plasmapheresis in a haemophilic with antibodies to FVIII. *J. Clin. Path.*, 30: 763—765, 1977.
- 11) Blatt, P.M., White, G.C. McMillan, C.W. and Roberts, H.: Treatment of anti-factor VIII antibodies. *Thrombos. Haemostas. (Stuttg.)*, 38: 514—523, 1977.
- 12) Preston, F.E., Dinsdale, R.C.W., Sutcliffe, D.J., Bardhan, G., Wyld, P.J. and Hamlyn, J.F.: Factor VIII inhibitor by-passing activity (FEIBA) in the management of patients with factor VIII inhibitors. *Thromb. Res.*, 11: 643—651, 1977.
- 13) Mannucci, P.M., Federici, A., Vigano, S. and Cattaneo, M.: Multiple dental extractions with a new prothrombin complex concentrate in two patients with factor VIII inhibitors. *Thromb. Res.*, 15: 359—364, 1979.
- 14) Stenbjerg, S., Tauris, P., Skottun, T. and Jørgensen, J.: Total dental extraction in a patient with factor VIII inhibitor. *Thromb. Res.*, 18: 889—893, 1980.
- 15) Penner, J.A.: Efficacy of activated prothrombin complexes. Management of the Haemophilias. *Scand. J. Haemat., Suppl.* No. 35 25: 146—164, 1980.
- 16) 藤村吉博, 嶋 緑倫, 三村良明, 松山郁子, 三上定昭, 吉岡 章, 福井 弘: 第Ⅷ因子抑制物質測定法に関する検討. *Immunohaematology*, 2: 252—257, 1980.
- 17) 吉岡 章, 福井 弘: 第Ⅷ, Ⅸ因子定量法. *Medical Technology*, 5: 463—467, 1977.
- 18) Gunning, A.J.: The surgery of haemophilic cysts. Treatment of Haemophilia and other coagulation disorders. Ed. by Biggs, R. and Macfarlane, R.G. F.A. Davis Company, Philadelphia, PA. 1966, pp. 262—278.
- 19) Steel, W.M., Duthie, R.B. and O'Connor, B.T.: Haemophilic cysts. *J. Bone and Joint Surgery*, 51-B: 614—626, 1969.
- 20) Kasper, C.K., Aledort, L.M., Counts, R.B., Edson, J.R., Fratantoni, J., Green, D., Hampton, J.W., Hilgartner, M.W., Lazerson, J., Levine, P.H., McMillan, C.W., Pool, J.G., Shapiro, S.S., Schulman, N.R. and van Eys, J.: A more uniform measurement of factor VIII inhibitor. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.*, 34: 869—872, 1975.
- 21) McMillan, C.W., Diamond, L.K. and Surgenor, D.M.: Treatment of classic hemophilia: The use of fibrinogen rich in factor VIII for hemorrhage and for surgery. *New Engl. J. Med.*, 265: 224—230, 1961.
- 22) Marder, V.J. and Shulman, N.R.: Major surgery in classic hemophilia using fraction I. *Am. J. Med.*, 41: 56—75, 1966.
- 23) Oberman, H.A., Barnes, B.A. and Ginther, P.L.: Erythrocyte sensitization and anemia due to isoantibodies in lyophilized pooled plasma. *JAMA.*, 198: 323—325, 1966.
- 24) Rosati, L.A., Barnes, B., Oberman, H.A. and Penner, J.A.: Hemolytic anemia due to anti-A in concentrated antihemophilic factor preparations. *Transfusion*, 10: 139—141, 1970.
- 25) Secler, R.A.: Hemolysis due to anti-A and anti-B in factor VIII preparations. *Arch. Intern. Med.*, 130: 101—103, 1972.
- 26) Tamagnini, G.P., Dormandy, K.M., Ellis, D. and Maycock, WdA.: Factor VIII concentrate in haemophilia. *Lancet*, 2: 188, 1975.
- 27) Ashenhurst, J.B., Langehennig, P.L., Secler, R.A. and Telfer, M.C.: Hemolytic anemia due to anti-B in antihemophilic factor concentrates. *J. Pediat.*, 88: 257—258, 1976.
- 28) 富田幸治, 滝 正志, 稲垣 稔, 目黒 嵩, 山田兼雄: 血友病治療における溶血性貧血の発生と血液製剤中に存在する抗赤血球抗体の検討. 第29回日本輸血学会総会抄録集, p. 52, 1981.
- 29) Fekete, I.F., Holst, S.L., Paetoom, F. and de Veber, L.L.: "Auto" factor IX concentrate: A new therapeutic approach to treatment of hemophilia A patients with inhibitors. Presented at the fourteenth International Congress of Hematology, Abstr. No. 295, 1972.
- 30) Kelly, P. and Penner, J.A.: Antihemophilic factor inhibitors. Management with prothrombin complex concentrates. *JAMA.*, 236: 2061—2064, 1976.
- 31) Kasper, C.K. and the Hemophilia Study Group: Effect of prothrombin complex con-

- centrates on factor VIII inhibitor level. *Blood*, 54: 1358—1368, 1979.
- 32) Blatt, P.M., Ménaché, D. and Roberts, H.R.: A survey of the effectiveness of prothrombin complex concentrates in controlling hemorrhage in patients with hemophilia and anti-factor VIII antibodies. *Thrombos. Haemostas. (Stuttg.)*, 44: 39—42, 1980.
- 33) 吉岡 章, 大村令子, 阪井利幸, 嶋 緑倫, 市川正裕, 三村良明, 高瀬俊夫, 藤村吉博, 三上定昭, 福井 弘: 血友病A インヒビター症例に対する FEIBA 製剤の使用経験. 基礎と臨床, 14: 3958—3968, 1980.
- 34) 福井 弘, 吉岡 章, 三上定昭, 上辻秀和, 藤村吉博, 市川正裕, 三村良明, 大村令子, 阪井利幸, 嶋 緑倫: FEIBA 製剤の凝血, 免疫学的検討. 1. FEIBA 製剤中の凝固因子活性および抗原性と保存による消長について. 基礎と臨床, 14: 3603—3612, 1980.
- 35) 藤村吉博, 高瀬俊夫, 三村良明, 市川正裕, 三上定昭, 吉岡 章, 福井 弘, 吉岡慶一郎, 高宮 脩: 高力価 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. 小児科診療, 42: 1041—1047, 1979.
- 36) Rasche, H., Bindewald, H., Köhle, W., Scheck, R., Heinrich, R. und Seibert, K.: Notfallbehandlung von Blutungskomplikationen bei Hemmkörper-Hämophilie mit aktivierten Prothrombinkomplex-Konzentraten. *Dtsch. med. Wschr.*, 102: 319—323, 1977.
- 37) Stenbjerg, S. and Jørgensen, J.: Disseminated intravascular coagulation and infusion of factor-VIII-inhibitor bypassing activity. *Lancet*, 1: 360, 1977.
- 38) Parry, D.H. and Bloom, A.L.: Failure of factor VIII inhibitor bypassing activity (Feiba) to secure haemostasis in haemophilic patients with antibodies. *J. Clin. Path.*, 31: 1102—1105, 1978.
- 39) Lechner, K., Nowotny, Ch., Krinninger, B., Zegner, M. and Deutsch, E.: Effect of treatment with activated prothrombin complex concentrate (FEIBA) on factor VIII antibody. *Thrombos. Haemostas. (Stuttg.)*, 40: 478—485, 1979.