

Correspondence – Full Translation

プロテアーゼ阻害剤投与は血友病患者の出血傾向を増強させるか？

Does protease inhibitor treatment induce increased bleeding tendency in haemophilia?

T. Mandalaki, O. Katsarou, C. Panagiotopoulou, A. Karafoulidou

2nd Regional Transfusion Centre, Comprehensive Haemophilia Care Centre, Laikon General Hospital, Goudi

新しい製剤であるプロテアーゼ阻害剤による抗レトロウイルス治療を受けたHIV血清陽性の血友病患者で、出血傾向が増強し自然出血事象の頻度が増したことが報告されている⁽¹⁾。Laikon総合病院の血友病総合治療センター（Haemophilia Comprehensive Care Centre of ‘Laikon’ General Hospital, アテネ）において、この問題と関連した系統的な試験が実施された。

患者25人（血友病A重症患者16人，中等度患者5人，軽度患者1人，血友病B重症患者1人，フォン・ヴィレブランド病2人）がプロテアーゼ阻害剤による治療（saquinavir 12人，indinavir 8人，ritonavir 5人）を1～10カ月間受けた（平均投与期間7.4カ月，中央値8カ月）。投与開始時のHIVに関する状態は，A2: 1人，A3: 5人，B3: 9人，C3: 10人であった。

追跡治療期間中，10人の患者で18回の出血事象を生じた（粘膜出血7，関節出血8，筋肉血腫4）。しかし患者歴（出血エピソードの頻度）や出血タイプ（大きな筋肉血腫）を考慮すると，このうち「異常」と考えられるのは11回のみであった。これらの患者のうち2人はsaquinavirを，9人はindinavirを使用していた。異常出血の種類，患者のHIV状態，およびプロテアーゼ阻害剤を開始してから出血エピソード発現までの時間についてはTable 1にまとめた。

全例通常の第Ⅷ因子濃縮製剤の補充にて治療された。何人かの患者は出血症状に対して問題なく家庭内療法を行った。18人の患者（血友病A重症患者11人，中等度患者3人，軽症患者1人，血友病B重症患者1人，フォン・ヴィレブランド病患者2人）で

Table 1. Bleeding episodes during protease inhibitor treatment.

Bleeding episodes	HIV status (no. of patients)	Day after initiation of antiproteases
Increased frequency of usual haemarthrosis	A3 (2) C3 (2)	7–20
Unusual severe knee haemarthrosis in a patient with mild haemophilia	C3	8
Mucosa bleeding	B3 (1) C3 (2)	10–30
Extended muscle haematomas	C3 (3)	10–17

投与開始前と40日後（30～64日）に止血検査を実施した。投与薬剤はsaquinavir 8人，indinavir 6人，ritonavir 4人であった。HIV状態はA3: 4人，B3: 5人，C3: 9人であった。以下の止血パラメータを標準的なECAT（European Concerted Action on Thrombosis）法を用いて検討した：APTT（正常範囲35～52秒）；標準ヒト脳トロンプラスチンを用いたプロトロンビン時間（INRとして表示）；フィブリノゲン（Clauss法）；フォン・ヴィレブランド因子，酵素抗体法— Diagnostica Stago 試薬使用；ユーグロブリン溶解時間（ECLT）；合成発色基質— Diagnostica Stago 試薬を用いた光度分析によるPAI（正常範囲4～43 ng/ml）；t-PA（正常範囲0.7～10.8 ng/ml）；D-ダイマー（正常範囲0～400 ng/ml）；トロンプモジュリン（正常範囲< 25 ng/ml）。最後の3つの検査は酵素抗体法— Diagnostica Stago 試薬を用いて実施された。結果はTable 2に示されている。インヒビター検査は陰性であった。

止血検査によって得られた結果の統計学的解析（paired *t*-test）によって，すでに現れている出血傾

Table 2. Haemostasis parameters under protease inhibitor treatment.

N18	APTT (s)	PT (INR)	Fibrinogen (mg%)	Platelets ($\times 10^3$)	FCLT (min)	t-PA (ng mL ⁻¹)	PAI (ng mL ⁻¹)	D-dimer (ng mL ⁻¹)	Thrombo- modulin	VWF (%)
Before	83.3	1.3	200.0	191.5	360	15.2	56.8	300	19.6	197.9
During	99.7	1.26	213.3	205.1	375	11.9	61.8	220.5	17.5	143.2
P	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0.01 < P <0.05	NS	0.001 < P <0.01

向のリスクを増強させるかもしれないプロテアーゼ阻害剤に対する、抗レトロウイルス療法を受けている血友病患者の止血バランスに統計学的に有意な変化は生じていないことが裏付けられた。

出血時にルーチン凝固検査および血小板数に変化を生じた患者はいなかった。HIV状態と異常出血の頻度との関連性はなかった。

Yeeら⁽²⁾は最近、プロテアーゼ阻害剤の投与を開始してから異常出血を生じ多量の第Ⅷ因子製剤投与が必要となった3症例について報告している。止血検査はすべて正常範囲内であった。

プロテアーゼ阻害剤による抗レトロウイルス療法から当初得られた意味のあるまた有望な結果を考慮

すると、HIV陽性血友病患者に対する抗プロテアーゼ療法を中止しなければならないような確固たる証拠はまだ示されていないと考えている。一方、臨床症状および血漿中ウイルス量の除去効果において、この治療法に関する効果的な作用を示す所見が、増えてきている。

References

- 1 Monitoring but no drug-regimen changes advised for haemophilia patients taking protease inhibitors. *Am J Health - Syst Pharma* 1996; 53: 1999.
- 2 Yee TT, Amrolia PJ, Lee CA, et al. Protease inhibitors and unusual bleeding in haemophiliacs. *Haemophilia* 1997; 3: 220-1.