

## Abstract

# インヒビターを有する血友病患者の急性出血症状に対する遺伝子組換え活性型第 VII 因子製剤投与：持続投与とボラス投与

## Controlling acute bleeding episodes with recombinant factor VIIa in haemophiliacs with inhibitor: continuous infusion and bolus injection

A. Chuansumrit, P. Isarangkura, P. Angchaisuksiri, N. Sriudomporn, K. Tanpowpong, P. Hathirat and L. N. Jorgensen

70 ~ 1,900 BU という高力価インヒビターを有する 5 例の血友病患者（血友病 A 4 例，血友病 B 1 例）を対象に，遺伝子組換え活性型第 VII 因子製剤（rFVIIa, Novo-Seven）の有効性を評価した。患者を 2 群に分け，2 つの治療法を試みた。I 群では 90 µg/kg/bw のボラス投与後，16.5 µg/h/kg/bw を持続注入（3 件の重症出血に対してこの療法を用いた），II 群では 80 ~ 150 µg/kg/bw のボラス投与を 3 時間ごとに最高 4 回まで行った（6 件の関節内出血に対してこの療法を用いた）。出血症状 9 件中 5 件で，1 ~ 48 時間以内に効果的に出血を抑制した。I 群の 1 例では縫合を要する激しい動脈出血を起こしていたため，反応はほとんどなく，また II 群の 3 例では，rFVIIa 製剤が出血開始からそれぞれ 36 時間，44 時間，72 時間

後に投与されたため，効果は部分的でしかなかった。プロトロンビン時間は短縮され，FVII 値は約 10 U/ml に達した。持続注入を行うことにより，rFVIIa 製剤使用量が 50% 削減された。3 例で再出血がみられた。うち 2 例では同一部位で出血が生じ，1 例は rFVIIa 製剤持続投与停止から 51 時間後，他の 1 例は rFVIIa 製剤投与中に起こり，投与開始から 144 時間後であった。他の 1 例は rFVIIa 製剤持続投与停止から 12 時間後に新しい部位に出血を起こした。

これらのことから，高力価インヒビターを有する血友病患者の急性出血症状に対しては，rFVIIa 製剤の持続投与またはボラス投与が有効であることが示唆される。

Table 1. Patients receiving continuous infusion of rFVIIa.

Name	Age (years)	BW (kg)	Diagnosis	Inhibitor (BU)		Bleeding		rFVIIa			Result
				Maximum	Recent	*Interval time	Site	Duration	Dose (mg)	Treatment	
NC-1	2	12	FVIII 1.7%	1900	220	12 h	Hard palate 1 × 2 mm depth 2 mm	97 h	16.8	Tranexamic acid	Bleeding stopped at 2 h
							Recurred after ceasing rFVIIa for 51 h	170 h	36	Tranexamic acid, PRC 120 ml, sedative, dental splint	Bleeding stopped at 2 h
NC-2	2	12	FVIII 1.7%	1900	900	168 h	Tongue 2 × 2 mm	144 h	31	Tranexamic acid, PRC 270 ml, sedative, fibrin glue	Bleeding stopped at 1 h
							Recurred while receiving rFVIIa at 144 h	202 h	29	Tranexamic acid, PRC 270 ml, sedative, fibrin glue, IVIg, 3 sutures, dental splint, mouth gag, NPO	Bleeding stopped after suture
CK	19	47	FVIII <1%	400	330	48 h	Iliopsoas muscle	64 h	45.6	Tranexamic acid, prednisolone, absolute bed rest	Relief of pain at 48 h

BU, Bethesda Unit; BW, body weight; IVIg, intravenous immunoglobulin; NPO, nothing per oral. \*Interval time between onset of bleeding and rFVIIa administration.

Table 2. Patients receiving bolus injection of FVIIa.

Name	Age (years)	BW (kg)	Diagnosis	Inhibitor (BU)		Bleeding		rFVIIa			Result
				Maximum	Recent	Interval time*	Site	µg kg <sup>-1</sup>	Total (mg)	Number**	
NC	2	10	FVIII 1.7%	1900	1300	36 h	Left knee	120	4.8	4	Effective 9 h
TN-1	2	16	FIX 1%	70	1.8	6 h	Right elbow	150	7.2	3	Effective 6 h
TN-2	2	16	FIX 1%	70	1.8	1 h	Left elbow	150	2.4	1	Effective 1 h
CM	20	56	FVIII 1.7%	250	250	72 h	Right shoulder	85	19.2	4	Partially effective 24 h
TN-3	2	16	FIX 1%	70	1.2	44 h	Left elbow	94	6	4	Partially effective 13 h
SP	21	60	FVIII <1%	948	8.5	36 h	Right elbow	80	19.2	4	Partially effective 12 h

\*Interval time between onset of bleeding and rFVIIa administration. \*\*Number of rFVIIa administrations.