

会議報告 出血性疾患をもつ患者に対する至適療法

Meeting Report

Optimal treatment regimens for patients with bleeding disorders

緒言

出血性疾患の治療法に関する研究報告はこれまでに数多くなされてきたが、前向視的比較試験は比較的少ない。これは、現状での治療法の決定が不十分なデータに基づいていることを意味している。今後出血性疾患の管理は、技術的進歩そして臨床研究の蓄積とともにますます発展していくことが予想される。

2001年1月15～16日の2日間、ロンドンにおいて出血性疾患の治療に関するある会議が開催された。この会議の目的は、現時点での最良の治療法について議論することと、出血性疾患をもつ患者に対する至適療法の確立に最も大きなインパクトを与える研究領域の特定である。この会議の出席者は、Louis Aledort博士（本会議の議長）と招待された数名の血友病専門家である。出席者たちは、現時点でコンセンサスが得られている領域と今後さらに研究が必要とされる領域を明確にするために、過去および最近

の研究データを提示し議論した。この会議は、多数の製薬会社からの教育助成金により開催され、それらの企業からのオブザーバーも招待されていた。本レポートは、この2日間の会議における発表内容と討議の論点をまとめたものである。

予防療法

予防療法に関する最初のセッションでは、Victor Blanchette博士、Rolf Ljung博士およびMarilyn Manco-Johnson博士がプレゼンテーションを行った。Ljung博士とBlanchette博士は、予防療法の論拠となる文献をreviewした。1965年に発表されたAhlbergの報告⁽¹⁾では関節内出血の発生数と血友病の重症度、障害の程度について検討されており、それ以来予防療法の根拠となる知見が次第に蓄積されてきた^(2,3)。1994年には、National Hemophilia Foundationが重症血友病AおよびBに対する至適療法として予防療法を推奨した。また、一次予防療法と二次予防療法の定義は地域により異なる。Blanchette博士は、一次予防療法を関節内出血が始まる前の予防的輸注とし、関節内出血発生後の予防的輸注を二次予防療法と定義した。この定義は、European Paediatric Network for Haemophiliaによる定義⁽⁴⁾とは異なる。予防療法により関節障害の予防は成功しているものの、未だ不明確な点が多数あることに加え、予防療法と対症療法を比較検討した前向き無作為化試験は未だ発表されていない。欧州で利用されている予防療法が様々であることは、この定義の相違をよく反映していると考えられる⁽⁴⁾。出席者たちはこ

Simon A. Brown (rapporteur); Louis M. Aledort (chair); Christine A. Lee (cochair). Present at the workshop: T. W. Barrowcliffe (UK), K. Beeton (UK), V. Blanchette (Canada), S. Bolland (USA), N. Goddard (UK), A. Goodeve (UK), L. Hoyer (USA), C. M. Kessler (USA), R. Ljung (Sweden), P. Lollar (USA), M. Manco-Johnson (USA), G. Mariani (Italy), K. Peerlinck (Belgium), G. Rivard (Canada).

Sponsored by educational grants from: Alpha Therapeutics, American National Red Cross, Aventis-Behring, Baxter Healthcare Corporation, Bayer Corporation, Genetics Institute, Inc., Kedrion SpA, Nabi, Pharmacia & Upjohn AB, Speywood Pharmaceuticals.

Haemophilia (2001), 7, 313-320
©Blackwell Science Ltd.

これらの点を指摘し議論した。

現在進行している 2 件の試験の概要が報告された。1 件はカナダで施行されている試験で、1～2.5 歳の時期に予防療法を開始した重症血友病 A 患児を前向きに追跡している。予防療法は週 1 回の第 VIII 因子 (FVIII) 製剤の輸注から始め、一定数の関節内出血や重大出血の発生とともに週 2 回、そして週 3 回投与へと段階的に切り替えている。このプロトコルが確立された背景には、重症血友病患者における出血パターンが様々で、年齢により予防療法の開始時期を決定することへの疑問や⁽⁵⁾、Georges Rivard 博士のこの段階的手法を取り入れた予防療法の経験がある。ある報告では、3 歳以前に予防療法を開始したほうが好ましいと報告されており、関節内出血の発生数を低減させるという意味では予防療法の開始年齢は重要と考えられる⁽⁶⁾。これまでのところ、この試験には 24 例が登録され、中央値で 29 か月間 (10～41 か月) 追跡されており、63% は未だ週 1 回の輸注を受け、33% は週 2 回、4% は週 3 回の輸注を受けている。さらに、この患者群は放射線撮影による評価ならびにポートカテーテルの利用および合併症についての評価も受けている。

2 件目の試験は米国で施行されており、FVIII 製剤 25 U/kg を 1 日おきに投与による予防療法と関節内出血の発生時に治療を行う対症療法 (出血が発生した日に FVIII 製剤 40 U/kg、翌日および 3 日目に 20 U/kg を投与) とを比較している。最終的な症例数は 66 例になる見込みで、患児が 6 歳になるまで追跡する予定である。この試験では MRI を用いて関節障害を評価している。初期にみられる変化の一部は、その重要性を見極めるためには長期の経過観察が必要であり、場合によっては関節鏡を用いた評価が必要になる。これらの観察により、関節内の鉄沈着が滑液および軟骨芽細胞の代謝に及ぼす影響について疑問が生じている。この研究グループは既に関節障害の理学的評価法の改善に関する研究も行っている⁽⁷⁾。この試験に登録された患児のうち、エントリー以前に出血のあった関節数が 0～2 関節であった患児では MRI 所見および関節の理学的異常はほぼ同程度であった。重症血友病には予防療法が推奨されているが、Manco-Johnson 博士は米国において予防療法

の導入が失敗したいくつかの原因を提示した。導入の障害となったのは静脈アクセスの困難さや、中心静脈ラインの合併症、輸注に要する時間、患児の抵抗、費用、さらに治療と社会的・家族的活動とのバランスなどであった。試験開始前にコンプライアンスの評価が行われ、患者の 54% が極めて良好 (課せられた輸注時間の 76～100% を完遂) と評価され、4% は予防療法を受けていなかった。

欧州のいくつかの小児施設が最近行った試験では、患児の 19% は予防療法を受けていなかった⁽⁴⁾。Malmö における予防療法は、ここ 5～6 年の間に 1 日おきの輸注に切り替えられてきている。この予防療法を受けた 20 例の検討では、濃縮製剤の使用量が 17% 減少した [週 3 回投与を行っていた頃は 5,460 U/kg/year (156 回/year) であったが、1 日おきの輸注に切り替えてからは 4,550 U/kg/year (182 回/year) となった]。

予防療法の結果の評価法についても議論された。QOL の評価法には、関節機能だけではなく血友病が学習や長期的学力・活動に及ぼす影響が反映される評価項目が含まれた方が好ましいという点で出席者たちは一致した。関節機能の評価に関しては、関節障害や MRI 所見の理学的スコアリング方式に改善が必要であろう。スコアリング方式の改善は、標的関節が発生する確率がそれぞれ 10% および 40% [米国疾病予防センター (CDC) のデータから] の軽症・中等症血友病の治療に有益な結果をもたらすであろう。これは、予防療法実施中のトラフ濃度 (FVIII 製剤や FIX 製剤では、しばしば 4% に達する) のデータとともに遺伝子療法プロトコルの開発のために重要である。

さらに、予防療法の理想的開始時期と週 1 回輸注の有効性との関連で、関節と中枢神経系の無症候性出血に関しても議論された。MRI を用いたある検討では、血友病患児における無症候性中枢神経系出血の発生率は 2.5% に達することが示唆されている。これらのデータは、血友病に対する影響を最小限に抑えるためには、必要最小限の FVIII 値または FIX 値をさらに検討する必要があることと、現状では未だ明らかになっていない予防療法を最も効果的にするにはどうしたらよいかという基本的な疑問を提示している。

インヒビターの除去

このセッションでは、まず Guglielmo Marani 博士が International Immune Tolerance Registry (IITR) からのデータを発表した。このデータは免疫寛容導入 (ITI) を受けている血友病患者 314 例に関する検討結果である。インヒビターをもつ患者の約 72% では 10 歳前にインヒビターが発現し、約 50% はハイ・レスポンスであった。評価可能であった 275 例中の 140 例 (50.9%) で ITI が成功し (成功の定義は、治療後のインヒビター検定で陰性であるとともに、FVIII または FIX 製剤の薬物動態 - 半減期が正常であること)、48 例は現在もなお ITI を受けており、他の 21 例は部分的反応 (インヒビター値が 10 BU 未満へ低下) を示している。さらに、投与された FVIII 製剤の薬物動態の正常化はインヒビター値の 1 BU 未満への低下よりも遅れて進行し、FVIII の薬物動態が 12 か月を要して 60% 正常化したのに対して、インヒビター値は 6 か月で 1 BU 未満に低下したというデータが示された。また、この検討では以下の 3 点を考慮しながら、患者を高レスポンス群と低レスポンス群に分けている — (i) ITI 実施前のインヒビター値 (10 BU 未満または以上)、(ii) ITI で使用した FVIII 製剤の量 (100 U/day 未満または以上)、(iii) インヒビターの検出から ITI 実施までの期間 (5 年未満または以上)。各群の 50% の患者で FVIII 製剤の薬物動態が正常化するのに要した時間は低レスポンス群で 18 か月であったのに対して、高レスポンス群では 9 か月であった。ITI に成功した患者での 10 年間のインヒビター再発率は 10% であったが、ITI 成功後に何例が予防療法 (すなわち ITI の継続) を続け、何例が対症療法 (すなわち ITI 成功例) を受けていたかは不明である。小児と成人では ITI の成功率に著明な差がみられ、小児での成功率が 67% であったのに対して成人では 38% であった。この原因がすべて ITI 実施の遅れによるものなのか、それとも他の病因論的機序によるものなのかは不明であるが、一つ言えることはこれはコスト面で重要な問題を提起しているということである。すなわち、1 年間の ITI で消費される FVIII 製剤の量は、小児では 180 万ユニットであるのに対して成人では 510 万ユニットと算出

されており、成人での ITI 施行は高コストに帰結する可能性があるということである。ITI の改善のための他の重要課題としては、ITI に不応性である 10% の患者を治療前に特定することが可能かどうかという点と、ITI に使用される製剤のタイプが重要かどうかという点が挙げられよう。これらのデータのさらなる分析が、これらの疑問の解明につながることを期待したい。

Aledort 博士は、ボン (ドイツ) で実施され、ITI 開始前または実施中における出血に対する対症療法または予防療法としての FEIBA または遺伝子組換え活性型 FVII (rFVIIa) 製剤の使用について検討した試験のデータを発表した。この試験での対象例は少ないが、データから rFVIIa 製剤の ITI 開始前の使用はインヒビター値を低下させ有益であるが、ITI 実施中の使用は FEIBA や、そして、おそらく他の活性型プロトロンビン複合体濃縮製剤に比べて有効性が低いことが示唆された。インヒビターをもつ患者では ITI 開始後、FVIII 値が上昇する前に出血の発生数が減少することが示唆されているが、これについてはいくつかのコメントが出された。

続いて、Leon Hoyer 博士が重症血友病 A のマウスモデルを用いてヒト FVIII 製剤に対する免疫応答について検討した研究を review した。この研究グループは、このモデルでヒト FVIII 製剤に対する免疫応答を認め、現在はこの治療法の有効性の評価と、抗原提示細胞 (APCs) と T 細胞の相互作用を妨害することによるこの免疫応答調節への反応が評価されている⁽⁸⁾。T 細胞受容体 (TCR) にペプチド/MHC クラス II 複合体が結合した後は同時刺激経路に關与する多数の細胞表面分子が存在する。これらの同時刺激経路は、後の T 細胞の増殖および免疫応答にとって極めて重要である。これに關与する受容体は、T 細胞上の CD28 と APC 上の CD80 (B7.1) および CD86 (B7.2) である。CD80 もしくは CD86 のノックアウトマウスを血友病 A のノックアウトマウスと交配させた実験では、ヒト FVIII 製剤に対する抗体反応が誘発されるには CD86 が必要であることが示されている。キメラ分子のモノクローナル細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) A4 免疫グロブリン (mCTLA4Ig) を用いた初期の試験⁽⁸⁾ では、この分子 (B7 分子に

高い親和性をもつ)はマウスモデルにおいて一次抗体反応の発生を防ぎ、二次抗体反応の発生を抑制することが示されている。標的となり得る他の同時刺激経路として、APCs上のCD40およびT細胞上のCD154がある。CTLA4Igおよび抗CD40はいずれも乾癬⁽⁹⁾などの免疫疾患をもつヒトを対象とした初期の試験で検討されているが、明らかな血栓性を示す報告がある。これらの新しいアプローチ法はインヒビターを除去するための新たな免疫調節療法の確立につながる可能性がある。

Peter Lollar 博士は、ヒトおよびブタ FVIII キメラ分子に関する研究⁽¹⁰⁾を詳細に報告した。他の報告では、FVIII インヒビターが認識する FVIII 分子上のエピトープを明らかにするために、ヒトおよびブタの双方の配列をもつ rFVIII 分子が検討されている^(11, 12)。これらの試験では、FVIII キメラ分子は抗原性が低く、FVIII 抗体に対する FVIII 分子の反応性は低下していることが示唆された。したがって、この rFVIII 製剤はインヒビターをもつ患者の止血に有効であるかもしれない。他のアプローチ法としては、FVIII の免疫原性を低下させ、インヒビターの発生を抑える方法が挙げられる。Trevor Barrowcliffe 博士は半減期が長く、さらには免疫原性を抑えた FVIII 分子を開発するための遺伝子組換え技術の使用について提起した。これらの改変を加えた FVIII 分子は、予防療法および持続輸注の改善をもたらす得る。今日の業界の動向は現在進行している遺伝子療法に傾いているのが現状であり、このような分子の開発に大きな経済的メリットはないとも思われるが、遺伝子療法を介して免疫原性が低く半減期の長い FVIII/IX 分子を生産することは、このようなキメラ技術により可能であろう。Anne Goodeve 博士は、血友病 A における FVIII インヒビター発生リスクと突然変異に関する研究報告、さらにこれらと単一遺伝子組換え型濃縮製剤との関連を検討した最近の研究報告⁽¹³⁾に関して詳細なプレゼンテーションを行った。他の 2 件の報告が review され、これらの報告ではインヒビターの発生リスクが最も高い患者群 (30~40% のリスクをもつ) はナンセンス突然変異や大きな遺伝子欠失、さらに intron 22 inversion 患者であるとしている^(14, 15)。また、FVIII 突然変異データベース (<http://europium.csc.mrc.ac.uk/usr/WWW/WebPages/main.dir/main.htm>) からのデータの分析により、特定の FVIII ドメイン中にハイリスク突然変異が認められている。例えば、データベースに登録されている患者のうち、A3 ドメイン中に R1941X ナンセンス突然変異や R1966X 突然変異をもつ例では高頻度にインヒビターが発生していることが示された (R1941X 突然変異をもつ患者では 73%, R1966X 突然変異をもつ患者では 40%)。このように、突然変異の情報に基づいてインヒビターの発生リスクをそれぞれ算出していくことによりフローチャートの作成が可能である。ただし、こうしたデータはインヒビター発生に関するデータベース中のオリジナルデータの完全さや正確さに依存していることを付け加えておく。

Simon Brown 博士は、血友病 B における FIX インヒビターに関連する問題を提起した。重症血友病 B 患者におけるインヒビターの発生頻度は約 3% である⁽¹⁶⁾。この低い発生頻度は多数の国々で報告されているが、この理由は血友病 B においては大きな欠失やナンセンス突然変異などの重大な遺伝子欠損の発生頻度が低いことで部分的には説明可能である。これについて Ljung 博士は、スウェーデンにおける発生頻度は約 20% であるとコメントした。ハプロタイプ分析では founder effect は認められていない。FIX インヒビター対策として 1980 年代に Malmö プロトコルが確立されて以来、このプロトコルでは良好な結果が得られているが、重症血友病 B 患者は ITI に対してほとんど反応を示していない。また、FIX インヒビターの発生とアナフィラキシーとの関連は特に重大な問題であり、アナフィラキシーは ITI が不良に終わることや、FIX インヒビターに対する ITI 施行中のネフローゼ症候群の発生と関連する。FIX インヒビターさらにアナフィラキシーをもつ血友病患者 17 例を対象とした検討では、ITI の成功率は 17% であった⁽¹⁸⁾。アナフィラキシーは FIX インヒビターの発現前、発現と同時、または発現後のいずれの時点でも発生する可能性があり⁽¹⁹⁾、発生までの FIX 製剤の投与日数の中央値は 11 日 (2~50 日) であった。アナフィラキシーおよびネフローゼ症候群の病因は未だ明らかになっておらず、特に後者については 1 例で腎生検が行われているが、未だその病因は

不明である^(20, 21)。

続いて、Silvia Bolland博士が、アナフィラキシーの Mausモデルを用いた実験的研究に関するプレゼンテーションを行った（この Mausモデルは、これらの FIXインヒビターの稀であるが重大な合併症の研究に有用と考えられる）。この研究グループは異なる Fc受容体 (FcR) をノックアウトした Mausを交配して、アナフィラキシーにおける IgG の役割を示した。FcR γ II^{-/-} Mausは蛋白尿を伴う特発性糸球体腎炎（致死疾患）を発症する⁽²²⁾。FIX ノックアウト Mausを FcR ノックアウト Mausと交配することにより、さらなる研究に有用な Mausモデルの確立が可能であることも示された。

持続輸注と中心静脈ライン

Kathelijne Peerlinck博士は、初期の持続輸注 (CI) の開発について概説してから、血液凝固因子濃縮製剤の投与方法における問題点を論じた。CIは比較的少量の濃縮製剤で FVIII または FIX の治療有効レベルを維持することを可能とすることや、ボラス投与でみられる血液凝固因子レベルのトラフ値が生じないことなどがこれまでに示されている⁽²³⁾。しかし、これらの利点を得るには、溶解された濃縮製剤が室温で無菌状態で保存され、さらに輸注システムにおいて安定していることが条件となる。逆に、CIの主な短所は血栓性静脈炎を引き起こすリスクがあること（これは濃縮製剤にヘパリンを添加するか、同一の静脈輸注セットまたは中心静脈ラインにより生理食塩水を並行輸注することにより改善可能である）、溶解された濃縮製剤を希釈できないこと、さらに血液凝固因子が輸注システムのプラスチックに接着することにより FVIII（または FIX）値が変動することである。CIは、ブタ FVIII 製剤、vWF (von Willebrand 因子) 製剤、FIX 製剤、rFVIIa 製剤などの複数種の濃縮製剤の輸注で用いられている。Peerlinck博士の発表に続いて、予防療法における CI の使用について議論された。予防療法で CI を行うためには、インプラント可能な装置を開発する必要があり、遺伝子療法の発達などを考慮するとこれは経済的に現実的ではないかもしれない。この議論の中で、血友病患者児

に対する少量の rFVIII 製剤投与に関する問題が提起された。この問題は、用量が少量であることに加えて、この溶液のさらなる希釈が相対禁忌であることである。外来での CI も既に試みられているが、これには外部中心静脈ラインが必要になるため、感染症リスクが高くなることに加え、患者にとって煩わしい。また、rFVIIa 製剤の CI については、これまでに公表されているデータが未だ十分でなく、止血においてはボラス投与の方が有効であると考えられている。

続いて、Ljung博士と Blanchette博士がポートカテーテルの利用について言及した。文献の review では、ポートカテーテルの利用による感染症の発生頻度はカテーテル施行 1,000 日当たり 0.14 ~ 1.2 回で、カテーテル自体への感染率は 12 ~ 44% であることが示されている。また、感染症の発生率は年間穿刺数とは無関係であることが示唆されている⁽²⁴⁾。最近では、血友病患者の治療におけるカテーテル関連の血栓性合併症が次第に認識されてきている。Blanchette博士は、自らの経験としてカテーテル関連の血栓症の発生率を 60% と報告した。これに続き、患児の成長とカテーテル留置の影響、および血栓症のリスクについて議論された。Malmö では、1 年に 1 回 X 線撮影により位置を確認し、カテーテルのずれを認めた場合は修正している。これらの問題はあつたものの、カテーテルは現在でも広く一般に（特に 6 歳以下の患児で）使用されており⁽⁴⁾、Malmö での調査では医師および患児の両親の忍容度はそれぞれ 90%、85% であつた。

稀な出血性疾患

Guglielmo Mariani博士は、IITR から得た FVII 欠乏症患者における外科手術中の補充療法に関するデータを発表した。IITR には 2001 年 1 月までに 334 例の FVII 欠乏症患者が登録され、さらに 50 例が登録される予定である。69 例 (20.6%) は無症候性で、うち 5 例は FVII 値が 10% 未満であつた。有症状例の FVII 値は 50% 未満であり、主な症状は鼻出血、紫斑、月経過多、歯肉出血であつた。出血エピソードおよび外科処置の管理には血漿 (FFP)、血漿由来 FVII 濃

縮製剤、プロトロンビン複合体濃縮製剤 (PCC)、および rFVIIa 製剤が用いられている。これまでのところ、インヒビターは認められていない。実施された外科処置のうち 18% では補充療法は必要とされなかったが、6 例で外科手術に伴う血栓性エピソードが生じている。現時点では、こうした血栓性事象の原因となった重要な因子 [例えば、手術のタイプや補充療法のタイプ (4 例では PCC が用いられた)] を特定することは困難である。Rivard 博士の経験では FVII 欠乏症患者 15 例のうち、2 例で頭蓋内出血 (ICH) が生じている。1 例は再発性 ICH であったため、週 3 回の予防療法を行い、残りの患者には万が一頭部に傷害を受けた場合の処置のために在宅注射法を指導し、月 1 回の生理食塩水の注射を各自に行ってもらい、その技術を維持してもらっている。

続いて、Manco-Johnson 博士が、ICH 止血後の再出血の機序について論じた。出血性疾患をもつ患児の一部では ICH の止血後に再出血がみられるが、これは ICH の消退過程で起こる体液移動に起因すると考えられる。さらに、Manco-Johnson 博士は稀な出血性疾患をもつ患者の症例を多数提示し、これらの出血エピソードの管理に関して議論が交わされた。この議論では、出血原因の詳細な調査の必要性和 FFP の使用をめぐる問題点、特にウイルスに対する安全性や無フィブリノゲン血症あるいは FXIII 欠乏症などにおける予防療法への利用について活発に議論された。

続いて、Christine Lee 博士が FXI 欠乏症について論じ、284 例の FXI 欠乏症患者が登録されている Katherine Dormandy Haemophilia Centre (KDHC) での事例を報告した。出血症状は多様であるため^(25,26)、過去に止血困難を経験したことのない患者の治療は困難である。未認可で、血漿由来で血栓を生じる恐れのある FXI 製剤を用いる場合に、より問題が複雑となる。FXI 濃縮製剤の使用および FXI 欠乏症の治療については United Kingdom Haemophilia Centre Directors Organization (UKHCDO) が既に推奨事項を発表している。FXI 濃縮製剤の使用に伴う血栓症がこれまでに 4 例で発生しており、これらの患者はいずれも 60 歳以上で、治療では FXI 値が高値であった。補充療法において現在推奨されている FXI の目

標値は最高 70 U/dl である。1994 年に FXI 濃縮製剤へヘパリンが添加されたが、これは血栓症を予防する上での更なるステップであった。1994 年以前の KDHC における FXI 濃縮製剤の使用経験については数年前に既に報告されている⁽²⁷⁾。FXI 濃縮製剤の使用頻度は国によって様々であるが、米国とイスラエルではほとんど使われていない。これに代わる治療薬としては、抗線溶薬 (FXI 製剤との併用は相対禁忌である) および血漿 (FFP または有機溶媒/界面活性剤処理血漿) である。妊婦の治療については特に問題が多く、それらの多くは未だ解決されていない [例：妊娠中の FXI 濃縮製剤の使用による血栓症発生リスク、新しい変異株が原因のクロイツフェルト-ヤコブ病 (CJD)、男児の割礼]。米国では即効性全身麻酔薬の普及により硬膜外麻酔の需要が減少し、割礼はしばしば止血処置なしで行われている (止血処置の代わりにある特殊なテクニックが用いられる)。FXI インヒビターについては簡潔に論じられるにとどまった。治療後にインヒビターが生じる場合もあるが、これにより出血率が增大することはなさそうである。また、外科処置において APCC および rFVIIa 製剤を用いてインヒビターの発生を回避可能であったとの報告もある。

von Willebrand 病

Rivard 博士は、von Willebrand 病 (vWD) に対する止血管理体制を 1 型、2 型、3 型の病型別に発表した。これはいくつかの興味深い問題を提起することとなった。すなわち、酢酸デスマプレシン (DDAVP) は降圧作用があるために患者を横臥させて投与すべきか、また抗線溶薬は DDAVP の投与後にのみ投与すべきか、などの議論である。これらの議論は、冠動脈閉塞の予防のために何らかの利益をもたらすと考えられるが、これについてはこの会議ではコンセンサスは得られなかった。

出血を呈している 1 型および 2 型の vWD 患者に DDAVP を第一選択療法として使用すること、また DDAVP の使用量に対する反応は何で評価するのか、などについて積極的な議論が交わされた。DDAVP の使用では出血時間の評価を行う必要はほとんどな

いという点で出席者たちはほぼ一致した。FVIII/vWF濃縮製剤（例えば、HumateやAlphanate）やvWF濃縮製剤は、この会議では第一選択または第二選択の治療薬と考慮された。緊急治療でvWF濃縮製剤を使用する際は、FVIII製剤の併用投与が必要であるが、選択的外科手術ではvWF濃縮製剤を手術開始12時間前に投与し始め、内因性FVIII産生を通してFVIII値を自然に上昇させる。外科手術中に必要とされる治療継続時間について議論がもたれた。FVIII値の維持が止血を決める鍵となるため、必要とされる補充療法の継続時間はほんの2、3日と考えられる。DDAVPおよび血漿濃縮製剤に抵抗性と考えられる患者に対しては、クリオ製剤と血小板を用いる方法が推奨されている^(28,29)。その他の治療戦略としては、抗線溶薬の利用ならびにDDAVPと血液製剤との併用であるが、後者で得られる効果はDDAVPによるvWFの放出とは無関係である。この(vWF関連の)議論では、DDAVPの使用量と2B型vWDにおけるDDAVPの使用をめぐり出席者の意見の食い違いがみられた⁽³⁰⁾。

整形外科的介入

Rivard博士, Nicholas Goddard博士, Karen Beeton博士が整形外科的介入について包括的に概説した。まず, Rivard博士が慢性血友病性滑膜炎の化学的および放射線を用いた滑膜切除術に関するプレゼンテーションを行った。多数の放射性同位元素の物理学的特性がreviewされた。これらを適切に使用するためには、各同位元素の特性を把握することが重要である。安全な同位元素は γ 線を放射せず、半減期が比較的短く(日単位で測定)、軟組織に十分浸透し、粒子径が関節から漏出しない程度に大きい。これらの条件を最も十分に満たしている同位元素は、イットリウム-90 (⁹⁰Y) およびコロイド状リン酸クロム-32 (³²P) の2つであると考えられる。いくつかの大規模試験では、通常1回の注射で血友病性関節症、疼痛、可動域低下の発生頻度を低下させ得ることが示されている⁽³¹⁾。これまでのところ、放射線滑膜切除術を受けた患者において染色体の変化が高頻度に発生するという証拠は得られていない。化学

的滑膜切除術に関しては、オスミウム酸を用いたものであれリファンピシンを用いたものであれ、発表されているデータがほとんどない。オスミウム酸とリファンピシンは疼痛を伴う可能性のある炎症反応を引き起こし、リファンピシンについては毎週1回の注射を5~7週間継続する必要がある。オスミウム酸を使用した化学的滑膜切除術では、短期的には放射線滑膜切除術ほどの良好な成績は得られてはいない。しかしながら、放射線滑膜切除術を拒否する患者(例えば小児)や実施不可能な患者では、両薬剤は代替療法となり得る。慢性滑膜炎の至適療法については、適切にデザインされた試験により外科的滑膜切除術を含めた様々な手法を比較検討し明らかにしていく必要がある。

関節手術や関節置換術は疼痛や関節機能の低下、血友病性関節症の再発などによりその必要性が示唆される(これらの症状はいずれもQOLの低下に関連する)。Goddard博士は、様々な関節における外科的テクニックについて包括的に述べ、様々な技術をもつ医療チームを編成してこれに当たる必要があることを強調した。特に、様々な技術の開発・向上に伴い、関節置換術が改善されたことにより患者の生存率も延長し、全膝関節置換術(TKR)における18年生存率は95%まで上昇している。こうした技術の進歩は主に、使用されるプラスチックの材質や関節表面のデザインにみられる。血友病患者の関節置換術での感染症発生率はGoddard博士の経験では約5%である。HIV感染例ではCD4数が減少しているために感染リスクは増大するが、暫定的データでは感染症発生率は周術期および術後のFVIII(またはFIX)値と関連することが示唆されている。しかし、これを明確にするためにはさらなるデータが必要であり、現在、国内および国際的レジストリーを通じて血友病患者における関節置換術のデータが収集されている。KDHCでTKRを受けた36例の6~17年の追跡調査では、86%で予後が「極めて良好」または「良好」であり、適切な症例の選定と外科的・治療的医療技術の進歩がこの好結果に寄与したものと考えられる。この結果は、血友病患者におけるTKRについて検討した他の報告ともよく一致している⁽³²⁾。これらの進歩に加え、TKR施行後の可動域が術前の可動

域に依存していることから、現在ではより若年でTKRが施行されるようになり、結果としてQOLの向上に結びついている。

最終セッションでは、Beeton博士が血友病性筋骨格系障害のリハビリテーションおよび管理のためのアプローチ法と理学療法の役割について概説した。英国には、血友病を専門とする理学療法士 (PTs) の組織 [Haemophilia Chartered PT Association (HCPA)] がある。HCPA は 1990 年に設立され、情報や専門知識・技術の交換、さらに血友病専門 PTs 間の交流を促進し、血友病のための理学療法に関する書籍の出版なども行っている⁽³³⁾。会員は、サマーキャンプや海外のトレーニングプログラムなどに参加する。前回モントリオールで開かれた世界血友病連合 (WFH) の国際会議では、1名のPTがWFHの筋骨格系委員会の委員に指名され、今後、PTsの国際的協力・交流の発展が期待される。PTsの間で現在特に関心をもたれているのは、足関節内出血と血友病性関節症の管理ならびに術後の評価法である。臨床的には、筋力不均衡への関心が現在高まっている。筋力不均衡では短い筋肉は運動過剰となり、長い筋肉は弱体化するため、治療では標的となる筋肉の筋力回復が目標となり、最初は軽度の負荷を課し、徐々にこれを増やしていくことにより機能を回復させる。血友病患者をめぐる問題として、これらの患者のスポーツ参加の是非も現在関心を集めている。予防療法の普及と進歩により今日の血友病患者の関節は良好に維持されているが、多くのスポーツ活動 (特に肉体的接触を伴う競技) への参加を奨励するか、あるいはリスクを考慮してこれらを禁止するかは、それぞれの影響を考えた場合、葛藤のあるところである。これを反映するかのように、これに関する推奨事項は医師により様々である。出席者たちは、血友病患者のケアには熱心なPTsの存在が不可欠であることを認識したとともに、特にこうした状況において遭遇する特定の問題に対処する上でPTsがもつ専門知識は素晴らしいものであることを認識した。さらに、PTsは関節手術を受ける患者の術前・術後管理においても重要な役割を果たすことが明らかになった。現在の関節評価法は血友病患者の術後評価に十分に適切とは言い難く、さらなる研究により信

頼できるマーカーを見い出し、適切な評価法を確立する必要がある。

結 論

この2日間にわたるプレゼンテーションと議論は、血友病医療の多くの側面をカバーするものであった。うちいくつかの分野 (予防療法など) では、血友病管理という点で今日までに特筆すべき進歩がみられている。しかしながら、さらなる研究を要する分野が山積していることもまた事実である。これらの研究は究極的な遺伝子治療プロトコルの確立に重要な情報をもたらすかもしれない (特にFVIII/FIXの目標値達成との関連で)。臨床的、基礎科学的に今後いっそうの研究が必要とされる領域はいくつか挙げられるが、そのうちの1つはFIXインヒビターの除去である。血友病AおよびBの管理においてはこれまでに大きな進歩がみられ、今後もこれは続くであろうが、患者のなかには他の稀な遺伝性出血性疾患をもち遺伝子組換え型製剤を利用することができない地域に居住している患者も多く、その稀さゆえにこれらの条件下での至適療法に関するコンセンサスはほとんど得られていない。最後に、このように治療法が進歩しているのは事実であるが、各治療オプションは各患者のニーズに応じて変更を加える必要があることを注記しておきたい。

References

- 1 Åhlberg A. Haemophilia in Sweden. VII. Incidence, treatment and prophylaxis of arthropathy and other musculoskeletal manifestations of haemophilia A and B. *Acta Orthopaedica Scand* 1965; 77 (Suppl).
- 2 Nilsson IM, Berntorp E, Lofqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Int Med* 1992; 232: 25-32.
- 3 Aledort LM, Haschmeyer RH, Pettersson H, the Orthopaedic Outcome Study Group. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor VIII-deficient haemophiliacs. *J Int Med* 1994; 236: 391-9.
- 4 Ljung R, Aronis-Vournas S, Kurnik-Auberger K *et al*. Treatment of children with haemophilia in Europe: a survey of 20 centres in 16 countries. *Haemophilia* 2000; 6: 619-24.

- 5 Leisner RJ, Khair K, Hann IM. The impact of prophylactic treatment on children with severe haemophilia. *Br J Haematol* 1996; **92**: 973–8.
- 6 Astermak J, Petrini P, Tengborn L, schulman S, Ljung R, Berntorp E. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. *Br J Haematol* 1999; **105**: 1109–13.
- 7 Manco-Johnson MJ, Nuss R, Funk S, Murphy J. Joint evaluation instruments for children and adults with haemophilia. *Haemophilia* 2000; **6**: 649–57.
- 8 Qian J, Collins M, Sharpe AH, Hoyer LW. Prevention and treatment of factor VIII inhibitors in murine hemophilia A. *Blood* 2000; **95**: 1324–9.
- 9 Abrams JR, Kelley SL, Hayes E *et al.* Blockade of T lymphocyte costimulation with cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4-immunoglobulin (CTLA4Ig) reverses the cellular pathology of psoriatic plaques, including the activation of keratinocytes, dendritic cells, and endothelial cells. *J Exp Med* 2000; **192**: 681–94.
- 10 Lollar P. Characterization of factor VIII B-cell inhibitory epitopes. *Thromb Haemost* 1999; **82**: 505–8.
- 11 Barrow RT, Healey JF, Gailani D, Scandella D, Lollar P. Reduction of the antigenicity of factor VIII toward complex inhibitory antibody plasmas using multiply-substituted hybrid human/porcine factor VIII molecules. *Blood* 2000; **95**: 564–8.
- 12 Barrow RT, Healey JF, Jacquemin MG, Saint-Remy JM, Lollar P. Antigenicity of putative phospholipid membrane-binding residues in factor VIII. *Blood* 2001; **97**: 169–74.
- 13 Goodeve AC, Williams I, Bray GL, Peake IR. Relationship between factor VIII mutation type and inhibitor development in a cohort of previously untreated patients treated with recombinant factor VIII (Recombinate™). *Thromb Haemost* 2000; **83**: 844–8.
- 14 Antonarakis SE, Rossiter JP, Young M *et al.* Factor-VIII gene inversions in severe haemophilia-A – results of an international consortium study. *Blood* 1995; **86**: 2206–12.
- 15 Schwaab R, Brackmann HH, Meyer C *et al.* Haemophilia A. mutation type determines risk of inhibitor formation. *Thromb Haemost* 1995; **74**: 1402–6.
- 16 Katz J. Prevalence of factor IX inhibitors among patients with haemophilia B; results of a large-scale North American survey. *Haemophilia* 1996; **2**: 28–31.
- 17 Warrior I. Management of haemophilia B patients with inhibitors and anaphylaxis. *Haemophilia* 1998; **4**: 574–6.
- 18 Nilsson IM, Berntorp E, Zettervall O. Induction of split tolerance and clinical cure in high-responding hemophiliacs with factor IX antibodies. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; **83**: 9169–73.
- 19 Warrior I, Ewenstein BM, Koerper MA *et al.* Factor IX inhibitors and anaphylaxis in haemophilia B. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; **19**: 23–7.
- 20 Ewenstein BM, Takemoto C, Warrior I *et al.* Nephrotic syndrome as a complication of immune tolerance in hemophilia B. *Blood* 1997; **89**: 1115–6.
- 21 Dhanidharka VR, Takemoto C, Ewenstein BM, Rosen Seymour Harris HW. Membranous glomerulonephritis and nephrosis post factor IX infusions in hemophilia B. *Pediatr Nephrol* 1998; **12**: 654–7.
- 22 Bolland S, Ravetch JV. Spontaneous autoimmune disease in Fc (gamma) RIIB-deficient mice results from strain-specific epistasis. *Immunity* 2000; **13**: 277–85.
- 23 Hathaway WE, Christine MJ, Clarke SL *et al.* Comparison of continuous and intermittent factor VIII concentrate therapy in hemophilia A. *Am J Hematol* 1984; **17**: 85–8.
- 24 Ljung R, van den Berg M, Petrini P *et al.* Port-A-Cath usage in children with haemophilia: experience of 53 cases. *Acta Paediatr* 1998; **87**: 1051–4.
- 25 Seligsohn U. Factor XI deficiency. *Thromb Haemost* 1993; **70**: 68–71.
- 26 Ragni MV, Sinha D, Seaman F, Spero JA, Walsh PN. Comparison of bleeding tendency, factor XI coagulant activity and factor XI antigen in 25 factor XI-deficient kindreds. *Blood* 1985; **65**: 719–24.
- 27 Collins PW, Goldman E, Lilley P, Pasi KJ, Lee CA. Clinical experience of factor XI deficiency: the role of fresh frozen plasma and factor XI concentrate. *Haemophilia* 1995; **1**: 227–31.
- 28 Gralnick HR, Rich ME, McKeown LP *et al.* Platelet von Willebrand factor: an important determinant of the bleeding time in type 1 von Willebrand's disease. *Blood* 1986; **68**: 58–61.
- 29 Mannucci PM, Tenconi PM, Castaman G, Rodeghiero F. Comparison of four virus-inactivated plasma concentrates for treatment of severe von Willebrand disease: a cross over randomized trial. *Blood* 1992; **79**: 3130–7.
- 30 Castaman G, Rodeghiero F. Desmopressin and type IIB von Willebrand disease. *Haemophilia* 1996; **2**: 73–7.
- 31 Rivard GE, Girard M, Belanger R, Jutras M, Guay JP, Marton D. Synoviorthesis with colloidal ³²P chromic phosphate for the treatment of hemophilic arthropathy. *J Bone Joint Surg* 1994; **76**: 482–8.
- 32 Rodriguez-Merchan EC, Wiedel JD. Total knee arthroplasty. In: Rodriguez-Merchan EC, Goddard NJ, Lee CA., eds. *Musculoskeletal Aspects of Haemophilia* Oxford: Blackwell Science. 2000: 78–84.
- 33 Haemophilia Chartered Physiotherapists Association. *Standards for Haemophilia* London: Powage Press, 1996.