

Abstract

免疫吸着療法と第VIII因子製剤補充療法に加えた遺伝子組換え活性型第VII因子製剤 (NovoSeven®) の投与により成功した血友病 A インヒビター症例の整形外科的大手術：単一施設での経験

Management of haemophilic patients with inhibitors in major orthopaedic surgery by immunadsorption, substitution of factor VIII and recombinant factor VIIa (NovoSeven®): a single centre experience

B. Habermann, K. Hochmuth, L. Hovy, I. Scharrer and A. H. A. Kurth

血友病患者における第VIII因子 (FVIII) または第IX因子 (FIX) に対するインヒビターの発現は、頻度の高い重大合併症であり、待機手術中における致命的出血発生リスクの増大と関連している。補充療法は有効ではなく、そのため、代替治療が必要である。最近、当施設においてインヒビターを有する血友病 A 患者 4 例に対する 6 件の待機的整形外科的大手術が施行された。インヒビターを除去するための

Therasorb™ による術前免疫吸着療法は 4 件において成功したが、FVIII 製剤による補充療法施行中 (術後 4 ~ 6 日) にインヒビター値の増加が認められ、FVIII 活性レベルが低下した (FVIII 製剤による周術期補充療法は 6 件中 4 件で行われた)。そこで、遺伝子組換え活性型 FVII (rFVIIa) 製剤 (NovoSeven®) の持続輸注による治療に切り替えられた。1 件では術前の免疫吸着療法が奏効せず、また、他の 1 件は

Table 1. Prospective investigations on recombinant factor (rFVIIa) treatment during major orthopaedic surgery in haemophilia A or B patients with inhibitors.

Publication	Trial/rFVIIa dosage	Number of major surgical interventions	Results
Ingerslev <i>et al.</i> [28]	Compassionate use programme Initial bolus dose: 89–118 µg kg ⁻¹ rFVIIa Accumulated dose: 185–1306 mg rFVIIa	12 (six orthopaedic)	Haemostasis at least effective in all interventions, excellent effect in 11 cases
Shapiro <i>et al.</i> [29]	Prospective, double blind study Bolus dose: 90 µg kg ⁻¹ vs. 35 µg kg ⁻¹ rFVIIa Accumulated dose: 107–698 mg rFVIIa (median: 569 mg)	11 (number of orthopaedic interventions not specified)	Haemostasis satisfactory at wound closure in all cases and during 5 postoperative days in seven patients (90 µg kg ⁻¹ -group: five of six patients)

Table 2. Patients characteristics, FVIII activity and inhibitor values.

Number	Age	Surgery	FVIII inhibitor (preoperative, BU)	FVIII (preoperative, %)	FVIII (postoperative, %)	IA	NS
1	47	Arthrodesis of the upper ankle joint	3	1	147	Yes	–
2	48	Total knee arthroplasty	62	0.7	226	–	Yes
	34	Total knee arthroplasty	0	148		Yes	–
3	36	Total knee arthroplasty	27	0.7	–	–	Yes
	40	Total knee arthroplasty	1.2	0.9		–	Yes
4	40	Distal femoral fracture	1.2	0.8	–	–	Yes
	58	Haematoma of the right flank	>7000	0.1		–	Yes

緊急手術のために前治療ができず、これら2件では rFVIIa 製剤の投与のみで手術を施行しなければならなかった。これらの症例の手術では、インヒビターを有していない患者での我々の経験と比較しても、術中または術後において特に目立った出血は認められなかった。結論として、この治療法、すなわち、術前に免疫吸着療法によりインヒビターを低下させるとともに、周術期に FVIII 製剤による補充療法を実施し、インヒビターの増加が認められた場合には

rFVIIa 製剤による治療に切り替えるという治療法は、インヒビター症例の待機的整形外科的大手術において止血を確保するうえで安全かつ経済的である。一方、rFVIIa 製剤のみによる単独療法は、術前の長期入院や、検査におけるインヒビター力価のモニタリングあるいは FVIII 活性レベルのモニタリングを必要としない速やかな外科的処置の施行を可能とする。これらの結果は、既報のデータを支持している。

Abstract: A. Girolami, et al.

Abstract

第V因子欠乏症における妊娠と経口避妊薬の服用:22例(ホモ接合体5例,ヘテロ接合体17例)を対象とした研究および文献レビュー

Pregnancy and oral contraceptives in factor V deficiency: a study of 22 patients (five homozygotes and 17 heterozygotes) and review of the literature

A. Girolami, R. Scandellari, A.M. Lombardi, B. Girolami, E. Bortoletto and E. Zanon

先天性第V因子(FV)欠乏症における妊娠および経口避妊薬(OC)の影響に関する情報は極めて少ない。ホモ接合体5例およびヘテロ接合体17例に関する今回の我々の調査では、重症欠乏症例では分娩時に大量出血が生じることが示された。しかし、これらの出血は新鮮凍結血漿の投与により適切に管理でき、児の状態も良好であった。十分な止血が得られる安全なFV活性レベルは正常値の約25%と考えられる。一方、ヘテロ接合体症例では異常な分娩後出血はみられず、補充療法は不要と考えられる。ホモ接合体の4例がOCを服用し忍容性は良好であった。OCは、異常生理出血を減少させ、結果として貧血を改善するとともに、輸血の必要性を低下させるため、有益と考えられる。また、ホモ接合体の1例はホルモン補充療法を受けていたが、有害な影響はみられなかった。OC服用期間中に血栓症はみら

れなかった。FV欠乏症症例の妊娠に関する文献を検索した結果、他の20件に関する情報を収集することができた。いずれの報告でも、児の転帰は良好であった。20件中11件で過度の出血が発生していた。他の7件では、補充療法のおかげで異常出血はみられなかった。残りの2件では出血傾向は認められず、補充療法も施行されていなかった。なお、FV欠乏症におけるOCの服用に関するデータは、文献としては全く報告されていなかった。

Table 1. Main features of the five homozygote patients with severe factor V deficiency dealt with in this report.

Patient no.	PT (s)	PTT (s)	FV activity (%)*	FV antigen	Comments
Case 1	40.0	116	1,5	Traces	
Case 2	34.2	107	3	Traces	
Case 3	31.4	98	3	Traces	
Case 4	32.0	96	3	Traces	Sister of previous case
Case 5	33.6	115	2	Traces	

*Average value of several assay carried out during different occasions.