

血友病治療的演進

Recent Advances in the Management of Haemophilia

王玉祥

高雄榮民總醫院血液腫瘤科

摘要：

高達百分之三十的新基因突變病例使全球血友病病例並無減少趨勢，目前全球有七萬重度血友病患者正渴求醫界能提供零副作用的治療，六零年代濃縮凝血因子補充治療使病患脫離致命出血的深淵，但經由血液傳染的各類病毒併發症再使其陷入另一死亡的威脅，直至九零年代基因重組凝血因子的誕生及預防治療，與免疫耐受觀念的興起，使血友病不但成為非致死疾病，更使病患生活品質的提升成為血友病治療演進的目標。基因治療更是病患寄望所在。誠如 1992 年世界血友病聯盟主席查理士卡門宣示“十年大計”，希望 2002 年時血友病治療能有根本性的突破，讓我們拭目以待這一刻的來臨。

關鍵字： 血友病

產前診斷

濃縮凝血因子治療

預防治療

(一)緒論：

血友病是一種最常見的先天性凝血障礙，它經由 X 性染色體隱性遺傳，所以絕大多數有臨床症狀的患者都是男性，女性患者則祇是潛伏帶因者，但有 50% 的機率會生育出血友病男病童，因此血友病男性婚後生男育女，會隔代生育出有凝血障礙的外孫。另有百分之三十的血友病病患並無家族史，乃因新突變基因而得病。歷史上英國維多利亞女王即是基因突變的血友病帶因者，可能與其生父愛德華肯亞公爵以五十餘歲高齡才受孕生下維多利亞女王有關，當 1853 年，女王生下亞賓尼公爵，女王的第八個小孩，卻是一名血友病患，一生中因出血而多次徘徊鬼門關，最後以 31 歲英年早逝，乃因意外輕微頭部外傷導致腦出血，其姊愛麗絲公主及其么妹碧翠絲公主則是帶因者，替女王產下三個血友病外孫及六個血友病曾外孫，其中外孫菲德瑞及外曾孫亨利分別在三歲及四歲幼齡即因出血而死亡。由於歐洲各國皇室貴族的通婚，維多利亞女王的血友病基因遺傳遠達德國，普魯士，俄羅斯，西班牙等國皇族血統中，可謂影響深遠。現在英女皇伊莉莎白二世承襲乃父愛德華七世王位，其父並非血友病患者，因此現代英國皇家並無血友病帶因的威脅，女王亦因此傾向查理士王子及愛德華王子避免與皇族近親通婚。人體血液中有十三種不同的凝血因子，缺一不可，依發現歷史的先後次序而加以編號，血友病就是 X 性染色體長臂端的第八，第九凝血因子基因遺傳錯失，這兩者基

因相距甚接近，導致血中無法產生足夠數量的第八或第九凝血因子，影響正常凝血。臨床血友病分為甲型(缺少第八因子)，乙型(缺少第九因子)及丙型血友病(缺少第十一因子)，各類型的血友病祇代表不同的基因錯失，臨床表現皆相同。甲型病患人數佔所有血友病人數的百分之七十五，乙型約 18%，丙型則很罕見，發生率不及甲型的十分之一，較多見於猶太人，帶因率為百分之八。丙型血友病非經由性染色體遺傳，而是在第四對體染色體上，因此男女病患參半，臨床依因子減少程度分為嚴重缺乏(severe, 15-20%)與部份缺乏(partial, > 20%)，丙型病患臨床出血症狀與其血中第十一凝血因子缺乏程度往往不成比例，出血現象較甲、乙型輕微得多。^(1,2) 自發性的關節腔及肌肉內血腫通常不會發生，除非有外傷或手術傷口，女性患者則在月經周期與分娩時有出血傾向。牙、外科及婦產科醫師應小心為是。

正常凝血快慢與血中所有凝血因子濃度有關。通常保持百分百狀態，當血中任一種凝血因子濃度降低至正常的百分之卅以下時，凝血開始變慢。直至因子濃度接近零時，就會無法凝血。並非所有血友病患者皆需治療，祇有當血液中的凝血因子產量不及正常的百分之一時，也就是所謂重型患者，才會有明顯出血現象，醫師能接觸到的就是這類有症狀的重型病患。多數輕、中型(凝血因子濃度分別祇有正常的 5%-25% 及 1%-5%)的患者仍能過著正常生活而不需求診，除非有外傷或需進行手術時。加上篩選的困難，所以台灣目前無確實血友病患者總數目，但依台灣男孩出生率估計，約有一千六百名甲型病患及四百名乙型患者。需要時常治療者共有壹仟人左右。這些病人在出血時，能夠補充足夠的凝血因子，就能消除症狀。因子補充量以預定達到血中因子百分比濃度作依據，達到 30%即有止血效果，若作手術準備預防治療，自 50-100%，視乎手術種類而定。目前盛行居家治療，患者領藥回家後自行注射，藥品若於近日使用，可貯放在約 25C 環境下，不可日光曝曬，若長期貯藏，應置於 4C 冰箱中，不要冰存。調劑時應注意完全無菌操作，任何針刺處皆以酒精墊消毒，先以刺針短臂刺入稀釋瓶中，繼而以長臂連接粉末瓶，稀釋液即被吸入粉末瓶，注意長臂指向瓶壁，以免激起泡沫，輕微搖勻充分溶解，然後以附有過濾器的刺針刺入稀釋完全的粉末瓶，注意不可注入空氣，用針筒抽取藥液，各粉末瓶祇可使用個別的過濾針，完全抽取後即可進行靜脈注射，注射速度以不引起病患不適為原則，通常數分鐘內注射完畢，注射中若有頭痛，臉潮紅，心悸，注射部位不適，應暫停然後再減慢注射速度。粉末調劑後宜於三小時內注射完畢，可置於室溫下。輕、中度的患者亦可使用 desmopressin (DDAVP)，可靜脈或皮下注射，0.3 ug/kg 稀釋在 50 cc 生理水中靜脈注射 20 分鐘，還有鼻滴法，成人使用 300ug，孩童 150ug，DDAVP 避免使用在兩歲以下兒童，每天一次，以增加血中第八因子濃度，但對增加第九因子無效，使用時會有臉潮紅，短暫頭痛，心悸，噁心等副作用，同時 DDAVP 有抗利尿作用，若使用時間超過兩天，應限制病人每天攝水量低於兩公升。DDAVP 用以治療孕婦時需留意有加強子宮收縮之虞。

(二) 帶因孕婦產前診斷與處理

最常見的基因遺傳錯失是所謂血友病 A 基因異常，^(3,4)約佔 45% 病例，其餘 50% 是各式不同的基因突變，⁽⁵⁾若無家族史，臨床篩選診斷極之困難，常於孕婦已產下一血友病男嬰後，再懷孕時必需進行產前診斷步驟，方法有三，第一為性別鑑定，可以染色體或超音波檢查，經陰道超音波可提前至十二週內識別性別，若為女嬰，則可安心待產，亦不虞分娩時嬰兒會發生種種出血併發症，若懷有男嬰，則需進行絨毛膜(CVS)取樣檢查，於懷孕十週時即可進行，流產率約 1%。⁽⁶⁾但若無家族遺傳資料參考情況下，診斷率低，羊水穿刺 DNA 分析亦可，但常常無法取得足夠的細胞數。第三唯有求諸臍帶血取樣以測定凝血因子濃度，但無法於懷孕早期施行，祇能在 18-20 週時取樣，有 1.25 % 的流產率。⁽⁷⁾且一旦診斷確定，此時再進行治療性流產術對孕婦身心皆可能造成極大的創傷。臍帶血凝血因子濃度測定不易診斷遺傳為輕。中度第九因子缺乏血友病胎兒，因正常孕育中胎兒血中第九因子本來即屬偏低，待出生後隨著年齡增長才達到正常濃度，因此無法以胎兒低濃度第九因子而產前診斷輕度乙型血友病，甲型血友病胎兒產前診斷則無此弊端。最近更有研究所謂著床前血友病診斷法，若帶因孕婦進行體外受精，可於體外受精卵早期分裂時期，抽取其中一至二個細胞作 PCR 分析診斷，診斷後再行決定是否將胚胎植入母體，對孕婦完全無生理創傷，心理影響亦減至最低。更有於懷孕早期自孕婦血液中分離胎兒細胞供 DNA 診斷，此兩種方法目前皆尚屬初步研究階段。另外 5% 血友病例則是遺傳基因缺損所致。由於血友病遺傳錯誤形式，目前國際網路有血友病基因異常資料庫供世界各地醫療機構作產前檢查參考。網址是 <http://146.179.66.63/usr/WWW/WebPAGES/main.dur/main.htm>。資料庫內有多達七十八種血友病基因缺損及 223 種基因突變資料供查閱。⁽⁸⁾一般女性血友病帶因者本身血中凝血因子濃度多達正常的百分之五十以上，懷孕期間第八凝血因子亦因荷爾蒙影響而上昇，故懷孕期間接受上述產前檢查或臨分娩時，往往不會發生種種出血併發症，唯醫師亦應謹慎為之，事前應先了解孕婦血中凝血因子濃度，必要時先行補充治療，再行檢查，確保安全。分娩後，孕婦血中第八凝血因子會下降，據報告血友病帶因孕婦分娩後子宮出血機會較一般孕婦高四倍，若孕婦原本血凝因子不足百分之五十的話，分娩時及產後三至五天內應保持因子濃度在此水平以上。分娩時避免使用真空吸取法及高位產鉗助產，以免造成新生兒頭部出血等併發症，需要時可使用低位產鉗，產程緩慢應適時進行剖腹產。產婦亦不宜作腰椎麻醉，因有形成血腫脊柱壓迫症候群的危險。新生兒產後須測定血中凝血因子濃度，血友病新生兒不宜肌肉注射維他命 K，而應以口服給予，不宜進行包皮切割手術，皮下疫苗注射時亦應極小心，以免引起血腫。^(9,10)

(三)血友病的凝血因子治療：

凝血因子的來源就是正常人的血漿。六零年代以後，開始有凝血因子補充治療，血友病已不是致命疾病。在此以前，病患平均壽命祇有 11.3 年，現已延長至 65 歲。⁽⁸⁾但仍有 2% 病患因顱內出血死亡，是第二多見的血友病患死亡原因，僅次於死於愛滋病者。由於凝血因子來自血漿，有傳染病毒的危險性，北美洲九零

年的統計數字顯示,分別有 65%, 50%, 97% 的血友病患者感染愛滋病毒, B 型及 C 型肝炎。目前縱然有篩選捐血者的各類試驗, 但每輸一袋血, 被傳染 C 型肝炎的機會仍有十萬分之一, 六萬分之一機率傳染 B 型肝炎, 更可怕的是有五十萬分之一的可能染上愛滋病毒。除此之外, 雖然一般認為輸血不會傳染造成有症狀的 parovirus B19 與 A 型肝炎病毒感染, 但已知目前濃縮凝血因子所使用的病毒消毒法對此兩種病毒無效, 對血友病患並無威脅, 但對免疫力不全的人群如愛滋病, 骨髓移植病患及孕婦可引起嚴重的併發症。^(11,12) 可幸狂牛病 (Creutzfeld-Jacob disease, CJD) 非經由血液傳播, 普遍會因注射人類生長激素, 角膜, 硬腦膜移植及術中腦電波電極污染等稀有途徑傳染。⁽¹³⁾

九零年代以前不少血友病患受害於愛滋病及肝炎病毒續發的肝硬化與肝癌, 台大醫院 1997 年統計 261 位甲型血友病患中, 感染愛滋病毒率達 16.9%, 而 42 位乙型血友病患者則皆為陰性,⁽¹⁴⁾ 顯然較歐美地區來得緩和。由於國內使用的凝血濃縮因子皆來自國外, 為何與國外感染率差別如此懸殊, 本人考其原因, 歸納如下: 國內仍有相當比例病患仍在接受傳統的冰凍血漿及冷凍沈澱品來補充凝血因子, 往日台灣地區愛滋病帶原者較國外低得多, 本地血源愛滋病毒污染率低, 因此國內慢性輸血有高 C 型肝炎率, 低愛滋病感染現象。在健保時代以前, 國內血友病童因無公, 勞保醫療給付, 在昂貴的醫療負擔下, 就醫治療頻率不高, 形成愛滋感染率較低, 但關節病變嚴重的狀況, 再其次國內血友病患者普遍沒有接受凝血因子預防治療, 故受國外血品感染情況不嚴重, 可幸這種代表醫療落後的狀況已在公益團體的贊助, 健保開辦及醫界的努力之下, 完全改觀。1995 年以後, 已無血友病患者因治療而感染愛滋病。但血友病的配偶感染愛滋病毒高達 15%, 醫師應同時對其性伴侶提供愛滋病, B, C 型肝炎篩選檢查。血友病病患 C 型肝炎高感染率是醫界極待克服的另一難題, C 型肝炎逐漸進展至末期肝病及肝癌是致命傷, 病患若伴隨愛滋病毒感染更使此危險性提高 20 倍,⁽¹⁵⁾ 據研究顯示 HIV 陽性的血友病患幾乎皆同時有 C 型肝炎病毒感染,⁽¹⁶⁾ 重度的血友病患有 15% 因肝衰竭死亡, 縱然干擾素 α 治療可改善肝臟病理及生化惡化程度, 但大多數效果短暫而於事無補。⁽¹⁷⁾ 祇有 5% 的病患持續生化試驗正常, 顯然不及一般非血友病 C 型肝炎患者對干擾素的 25% 持續反應率,⁽¹⁸⁾ 皆因部份病患同時伴有 HIV 病毒感染而使免疫力低下之故。而讓病人最難以接受的是長達六至十二個月的干擾素治療期間, 幾乎全數的患者都會有倦怠, 低燒及肌肉酸痛的副作用, 而原本慢性 C 型肝炎則臨床症狀極輕微或無症狀, 因此影響病人接受干擾素的意願及配合度。

醫藥進步已能帶領血友病患脫離苦海, 七零年代濃縮凝血因子的發明及使用, 八零年代濃縮凝血因子的各類病毒消毒方法的設計及九零年代基因重組濃縮凝血因子的問世, 更形同血友病病患的救星。縱使在基因重組凝血因子臨床使用前, 不斷改進的純化步驟已能減少凝血因子被病毒污染的機會。包括乾熱法, 濕熱法(巴斯特消毒法)及溶劑消毒法。目前臨床使用的濃縮凝血因子已屬第三, 第四代產品,

分為中等純度,高純度,非常高純度及超高純度四種產品.愈純的產品愈不易傳染病毒.國內臨床仍在使用的產品包括利用單株抗體純化的非常高純度(Hemofil M, Monoclote P)及基因合成的超高純度(Kogenate)第八因子.與中等純度的第九因子(Konyne 80, Proplex T, Profilnine SD).唯有基因重組凝血因子可達到超高純度,平均每毫克蛋白含凝血因子達 4500 單位,由於非來自血漿,因此絕對無病毒污染之虞.唯因超高濃度,容易使凝血因子不穩定吸附容器壁而流失,需添加人類白蛋白或豕血清作為穩定劑,故有人質疑是否會有污染之可能,但直至今日臨床並無重組凝血濃縮因子傳染病毒的報導.最新一代的基因重組凝血因子 Refacto 除用單簇抗體純化外,亦經溶劑消毒處理,毋須添加穩定劑,但藥價高得驚人.現高雄榮總使用的第八凝血因子 Kogenate 即為超高純度的基因重組凝血濃縮因子.1997 年英國血友病董事會執行委員會公佈血友病治療指南指出新診斷病人必須使用基因重組凝血濃縮因子治療,以免遭受感染,曾接受血漿凝血濃縮因子治療的舊血友病人,病毒血清反應如表現 HCV(-),HCV(+)HIV(-)者,亦應以基因重組凝血濃縮因子治療,避免感染 C 型肝炎及愛滋病,或加速既有的 C 型肝炎病程.⁽¹⁹⁾1996 年美國藥物管理局又發照予基因重組第九凝血因子 Benefix ,現正臨床試驗中,同樣有避免病毒感染的優點.預計三年後可於台灣上市,尚有基因重組第七凝血因子及 VW 因子在發展中.雖然基因重組的凝血因子已能免除病毒傳染的危險,但幼年的血友病患仍被建議應及早接受 A 及 B 型肝炎疫苗注射.

(四)預防治療:

除病毒感染造成的併發症外,因為肢體的活動引起關節腔出血是血友病患最常發生的自發性出血現象,最常見的出血部位為肌肉及關節,急性期時關節會紅腫疼痛,多次重覆出血的關節更會僵硬,變形,破壞關節功能,影響骨骼正常生長.據研究重度患者平均每年約發生 30 至 35 次關節腔出血,⁽²⁰⁾多因活動所致,故好發於踝,肘及膝等常需運動的關節,長期多次出血使百分之九十的患者日後會形成關節功能障礙,有些父母很自然地會因為自己的小孩有血友病而過度保護他,不讓他們參予一些課外活動或體驗正常人的生活,但是人生是需要娛樂活動的,孩童的學習亦需藉著遊戲的方式與外在環境互動而來,過度的限制會阻礙了他的發展,父母的過度保護並不會因此而減少瘀青的發生,但卻阻礙了小孩成長的學習機會.參加團體活動可以增加自信心及歸屬感,除了滿足了心理的需求之外,還能藉運動加強四肢肌肉力量.耐力及靈敏度,這些都是兒童時期重要發展.因此北歐等好發血友病而又先進的國家,早在六零年代即興起血友病預防治療的觀念,七零年代臨床使用濃縮凝血因子後,使血友病預防治療更易進行.

目前預防治療進行方式分為短期及長期,一級與二級之別.當針對某種特殊狀況如病患要接受手術或參加運動會而給予短期凝血因子補充治療,在我國亦有稱作居家治療,家長往往可以在孩童要參加體育課或團體活動前先給予治療,就能夠

減少傷害。目前孩童常參予的運動如游泳，桌球，出血危險性極低，極適合血友病患者。其他學生體育課常有的活動如籃球，排球，羽毛球，躲避球，跳繩，棒球，網球，其他日常一般人喜歡的保齡球，騎單車及溜冰等，這類運動對於血友病患生理，心理及社會的正面影響超過所帶來的危險性，對大部份年輕患者來說，可以做這些運動，居家治療更是有所幫忙。當血友病患從事這類運動時，有些特殊裝備如頭盔，護墊及選擇標準的場地更能保護病患，使他們能盡興而返。一旦有急性關節出血時，縱然較長程的步行或上下梯級亦會引發再出血，國內因為地狹人稠，中，小學校校舍多為五，六層建築，多不設置電梯，以策安全，對一般健康的學童可以增加運動的機會，但卻構成血友病童的負擔，同時據觀察國內建築設計為求增加樓層使用面積，梯間面積儘量縮小，常見校舍樓梯坡度較陡，每梯級的高度亦較高，對血友病童構成潛在的危險，更增加病童家長的顧慮，往往強制孩童請假在家休息，影響學業。孩童血友病預防治療在國外亦可作無限期的長期治療，或於關節腔未多次出血前即開始規律的預防治療稱作一級預防治療，若針對已多次出血的關節而作出的預防治療稱作二級。美國國家血友病基金科學諮詢委員會（U.S.National Hemophilia Foundation Medical and Scientific Committee, MASAC）及世界血友病聯盟（World Federation of Hemophilia）現正進行多項預防治療效益的評估。^(21, 22)亦陸續規劃出多項關節受損程度評估標準，分別由關節功能狀態及放射線檢查兩方面予以評估。冀望能尋找出最有效的血友病預防治療方式。多項臨床實驗顯示，若要避免關節受損，必須長期保持血友病患血液中第八，第九凝血因子濃度達百分之一以上，能夠採取每日注射較間日注射或每週三次給予法來得經濟有效，所需藥量約可節省百分之八十，若能使用連續靜脈注射則更能再減少百分之五十的劑量，⁽²³⁾若依目前非連續靜脈注射方式進行預防治療，一般病人所需凝血因子劑量約為每年每公斤體重三仟單位左右。⁽²⁴⁾並應自孩童兩歲時即開始規律治療，直至二十歲骨骼生長期完成為止。縱然以目前最有效率的方式進行血友病預防治療，不可否認，仍然是一項極為花費的治療，每人需耗費四千萬元新台幣以上，但較諸能改善血友病患畢生的生活品質，再加上預防治療可減少病患門診，住院甚至手術所耗費的時間與金錢的潛在利益，血友病預防治療不失為一可行的治療，願能早日在我國健保制度下實施，以造福這一群需要特別呵護的幼苗。

北歐瑞典是目前少數施行血友病預防治療的國家，行之有年，亦發現某些因預防治療所衍生的問題，因長期凝血因子治療需自孩童兩歲時即行開始，往往需要手術埋置中央靜脈裝置以利注射，但有高達 40% 的幼童會因此發生感染併發症，構成生命的另一種威脅。⁽²⁵⁾另一問題則是抑制抗體(inhibitor)產生的困擾，病患常恐懼頻頻使用凝血因子治療是否易於產生抑制抗體？使用凝血因子頻率雖會影響抑制抗體的產生，但非重要因素，易導致產生抗體的主要因子包括血友病類型，凝血因子缺乏程度，基因遺傳方式，另外使用凝血因子之種類及種族因素等皆屬之。通常重度甲型血友病患者較乙型患者更易發生抑制抗體（20-33 % vs 1-6 %），重度患者較中，輕度易生抗體（30% vs 10%），重大遺傳基因缺憾(intron-22-

inversions, large deletions, nonsense mutations 35% vs missense mutations 4.3% vs small deletions 7.4%), 有色人種(黑人及北歐民族較易產生抗體)與使用高純度凝血因子(血漿凝血因子濃縮品 13% vs 基因重組產品 15%)皆易發生抑制抗體。^(26, 27) 另外頻頻更換使用不同純度的凝血因子濃縮品的病患易產生抗體。第八凝血因子是一含 2,332 個氨基酸的糖蛋白, 分為三大類區域(domains), 依序排列為 A1. A2. B. A3. C1. C2, 而 A1. A2. B 構成凝血因子的重鏈部份, 其餘 A3. C1. C2 則為輕鏈, A. C 區域已知與第八因子凝血功能有關, 因此血友病基因治療研究顯示必須植入 A. C 兩區域密碼, 才能奏效, 而 B 區域目前功能不詳, 可能與因子於細胞內傳遞功能有關, 一旦血友病患者針對 C2. A2 與 A3 區域產生抗體(inhibitors), 即會嚴重干擾凝血功能。實則常人亦有可能發生第八因子抑制抗體, 發生率約為 0.2-1.0 每百萬人口年, 但此類抗體多單獨針對 C2 或 A2 區域而已。由於對第八因子主要引起抑制抗體區域的了解, 未來是否能以基因重組技術製造出不易引發抑制抗體的第八因子製劑是寄望所在。同時臨床發現感染愛滋病的血友病患者, 已發生的抑制抗體會因此消失, 故抑制抗體的發生與宿主 T 細胞功能息息相關, 而 Th1 及 Th2 分別有傾向及不利抑制抗體發生的機制, 亦因此開啟治療血友病抑制抗體患者另一可能門徑。第二代的基因重組第八因子(Refacto)雖刪除 B 區域, 但臨床發生抑制抗體的情況與第一代製劑相同。抑制抗體定量單位為 Bethesda, 壹 cc 含抑制抗體的血漿與壹 cc 正常血漿於 37C 混合兩小時後而能中和血漿中 50% 第八凝血因子活性的抑制抗體濃度, 稱為壹 Bethesda 單位, 而血中濃度低於 10 Bethesda 單位的病患, 稱作低度反應者 (low responders), 其餘稱作高度反應者 (high responders)。一旦生成抑制抗體, 將使凝血因子補充治療效果大打折扣, 解決之道唯有使用高劑量人類濃縮凝血因子, 或以彘凝血因子(Hyate C 50-100 U/kg bid)代之, 但會發生交叉反應或過敏反應, 注射前應給 Hydrocortisone 100 mg, 或以第九因子濃縮複合品(activated prothrombin complex concentrate, Feiba 50-100 units/kg BW biw), 或活化第七因子治療(activated FVII, NovoSeven 90-120 ug/kg q2h), 病患出血現象往往難以控制, 目前更採用所謂免疫容忍治療法(immune tolerance therapy), 當血友病患者診斷發生抑制抗體後, 應儘快給予高劑量濃縮凝血因子治療(50-300 U/kg/day), 每天分兩次給予, 長達數個月之久, 通常高度反應者接受的劑量必須高於 100 U/Kg/day, 且需持續四個月以上, 一般需治療七個月, 低度反應者則可使用較低劑量如 50-100 U/kg/day, 一個半月以上亦可臻效, 平均有 50% 病患抑制抗體可因此而消失, 以注射十二小時後血中凝血因子回收率為評估標準, 十分之一患者血中抑制抗體濃度會降低, 約 25% 病人對此治療無效, 若免疫容忍治療持續壹年而抑制抗體無下降跡象或注射十二小時後血中凝血因子回收率差, 即認定免疫容忍治療失敗。一般年輕的低度反應者治療後效果較年長的高度反應者來得佳且迅速, 不過研究顯示發生抑制抗體後, 若曾沿用一般劑量濃縮凝血因子治療過, 或於高劑量免疫容忍治療期間有中斷者, 將會增加免疫容忍治療失敗率及會延長治療時間, 徒增加治療費用及病患發生併發症的機會, 不可不慎。^(28, 29) 而預防治療使病患發生抑制抗體的年齡下降, 增加預防治療的困難度, 現臨床醫師正致力尋求

解決之道。

(五)血友病的基因治療 (30, 31, 32)

人類第八因子基因是一頗龐大的基因(186 Kb 長,含 26 exons), 祇是 cDNA 部份亦達 7kb, 第九因子較小,有 34 Kb 長,含 8 exons, 7 introns, 理論上不易進行基因治療,需有適當的病毒作媒介體植入繁大的基因始可,但可幸血友病有下列優勢因素使美國國家衛生組織於 1997 年通過進行血友病基因治療計劃。(第一). 大部份凝血因子正常雖由肝細胞產生,但試驗證明利用人體纖維芽細胞,肌肉細胞或血管內皮細胞進行基因治療能成功增加血液循環中的第八,第九凝血因子濃度. 使基因可植入多重目標細胞.而不局限於肝細胞,產生的凝血因子亦能輕易進入血液循環中.(第二).人類血中凝血因子有效生理功能範圍極寬鬆,自 1% 至 200%, 凝血因子不需其他器官輔助即能完全發揮生理功能,無需嚴格控制基因有效治療範圍,不易有錯失或發生無效治療.(第三).已有血友病鼠及犬實驗模式頗能正確反映人類正常凝血因子基因生理功能,使試驗易於進行.(第四).由於祇需簡單測定凝血因子生成濃度即能有效評估血友病基因治療的效果.上述優點,使我們相信在可預見的將來,血友病基因治療的希望將很快獲得實現.目前血友病基因治療試驗分別以體外(ex vivo)及體內(in vivo)方式進行,由於第八因子基因較龐大,適宜選用 retrovirus 作為媒介體,但必須植入增生中的細胞,但第八因子基因有部份遺傳密碼抑制病毒,使媒介體效率不彰.後來發展自第八因子 cDNA 中去除 B-domain 部份,大小減為 4.5kb,使能使用腺病毒(adenovirus)為植入媒介體,可植入多重目標細胞而不影響產生的第八因子生理功能,腺病毒更因非完全嵌入之故,避免導引基因突變危險,但卻因此易因隨目標細胞代謝而消失,其次會因腺病毒引起人體免疫反應而使媒介病毒自宿主體內被排除,因而使凝血因子基因治療無法竟全功.雖目前已開發所謂 triple transfection method,利用合成附屬腺病毒(recombinant AAV)作媒介體,以多處肌肉注射(8-60 處)或門靜脈注射作體內基因治療,在動物試驗已獲相當成效,現已初步進行人體試驗,但顯現期效及植入效率尚未臻理想.所以如何解決有效媒介體的尋得及使基因長期有效顯現是目前使血友病基因治療成真的兩大努力方向.讓我們拭目以待這一刻的早日來臨.

Reference:

1. Seligsohn U: Factor XI deficiency . Thromb Haemost 1993 ; 70: 68-71.
2. Maggs BB: Bleeding problems in factor XI deficient women . Hemophilia 1999; 5: 155-159.
3. Lakich D ,Kazazian HH Jr, Antonarakis SE, Gitschier J: Inversions disrupting the factor VIII gene are a common cause of severe hemophilia A . Nat Genet 1993;5:236.
4. Antonarakis SE , Rositer JP, Young M , et al : Factor VIII gene inversions in

- severe:hemophilia A: Results of an international consortium study . *Blood* 1995;86:2206.
5. Tuddenham EGD, Schwaab R, Seehafer J ,et al: Hemophilia A: Database of nucleotide substitutions , deletions, insertions and rearrangements of the factor VIII gene , second edition . *Nucleic Acid Res* 1994;22:3511.limb reduction defects in
 6. Firth HV, Boyd PA, Chamberlain PF , MacKenzie IZ , et al : Analysis of limb reduction defects in babies exposed to chorionic villus sampling . *Lancet* 1994;343:1067-1071.
 7. Wilson RD , Farquharson DF, Wittmann BK , Shaw D , et al : Cordcentesis : overall pregnancy loss rate as important as procedure loss rate . *Fetal Diagn Ther* 1994; 9: 142-148.
 8. Jones PK, Ratnoff OD: The changing prognosis of classic hemophilia (factor VIII “deficiency “) *Ann Intern Med* 1991;114:641.
 9. Kadir RA, Economides DL: Obstetric management of carriers of haemophilia . *Hemophilia* 1997;3: 81-86.
 10. Aledort L: A meeting report held in London , 12-13 January 1998, to discuss bleeding disorders in women. *Hemophilia* 1998;4: 145-154.
 11. Peerlinck K , Vervylen J : Acute hepatitis in patients with hemophilia A . *Lancet* 1993; 341: 179.
 12. Williams MD , Cohen B , Beddal AC , Pasi K , Mortimer PP , et al : Transmission of parvovirus B 19 by coagulation factor concentrates. *Vox Sang* 1990;58: 177-181.
 13. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ.:The risk of transfusion-transmitted viral infections . *N Engl J Med* 1996;334:1685-1690.
 14. Shen MC, Hu FC, Lin JS, Hsie SW , et al : Human immunodeficiency virus infection in haemophiliacs in Taiwan: the importance of CD4 lymphocyte count in the progression to acquired immunodeficiency syndrome . *Hemophilia* 1998;4:115-121.
 15. Lee CA: Management of patients with HIV and /or hepatitis. *Hemophilia* 1995; 1: (Suppl. 1): 26-34.
 16. Schwartz JD, Aledort LM , Seremetis SV : Liver failure and mortality in HIV-positive haemophiliacs: fourteen-year experience and literature review . *Hemophilia* 1997;3: 24-30.
 17. Mauser-Bunschoten EP , Bresters D , Reesink HW , Roosendaal G , et al : Effect and side-effects of alpha interferon treatment in haemophilia patients with chronic hepatitis C . *Hemophilia* 1995; 1: 45-53.
 18. Telfer P , Devereux H , Colvin B , Hayden S , et al :Alpha interferon for hepatitis C virus infection in haemophilic patients. *Hemophilia* 1995; 1: 54-58.
 19. United Kingdom Haemophilia Centre Directors Organisation Executive

- Committee : Guidelines on therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary coagulation disorders. *Hemophilia* 1997; 3: 63-77.
20. Aronstam A, Kirk PJ ,McHardy J: Twice weekly prophylactic therapy in hemophilia . *Amer Journ Clin Pathol* 1977;30:65-67.
 21. Lusher J: Considerations for current and future management of hemophilic and its complications . *Hemophilia* 1995; 1:2-10.
 22. National Hemophilia Foundation Medical and Scientific Advisory Council (MASAC) recommendations and concerning prophylaxis. *Medical Bulletin #193, Chapter Advisory* 1994;197:March 11.
 23. Carlsson M, Berntorp E, Bjorkman S,Lindvall D: Pharmakinetik dosing in prophylactic treatment of hemophilia A . *Eur J Hematol* 1993; 51: 247-252.
 24. Aledort L: Impact of prophylaxis on product utilization in Europe and the United States In prophylactic treatment of hemophilia A and B : current and future perspectives. New York , NY, Science and Medicine 1992;116-120.
 25. Ragni MV , Hord JD , Blatt J : Central venous catheter infection in haemophiliacs undergoing prophylaxis or immune tolerance with clotting factor concentrate. *Hemophilia* 1997; 3: 90-95.
 26. Bray GL , Gomperts ED , Courter S , et al : A multicenter study of recombinant factor VIII (Recombinate) : Safety , efficacy and inhibitor risk in previously untreated patients with hemophilia A . *Blood* 1994; 83: 2428-2435.
 27. Scharrer I , Bray GL , Neutzling O : Incidence of inhibitors in haemophilia A patients- a review of recent studies of recombinant and plasma –derived factor VIII concentrates . *Hemophilia* 1999; 5: 145-154.
 28. Brackmann HH , Lenk H , Scharrer I , Auerswald G , Kreuz W : German recommendations for immune tolerance therapy in type A haemophiliacs with antibodies. *Hemophilia* 1999; 5: 203-206.
 29. Kreuz W , Ehrenforth S , Funk M , Auerswald G , et al : Immune tolerance therapy in Paediatric haemophiliacs with factor VIII inhibitors : 14 years follow up. *Hemophilia* 1995; 1: 24-32.
 - 30 Palmer TD, Thompson AR, Millern AD: Production of human factor IX in animals by genetically modified skin fibroblasts : Potential therapy for hemophilia B. *Blood* 1989; 73:438.
 - 31 Evans JP, Brinkhous KM, Brayer GD, Reisner HW et al: Canine hemophilia B resulting from a point mutation with unusual consequences . *Proc Nat Acad Sci USA* 1989; 86: 10095.
 - 32 Bi L , Lawler AM , Antonarakis SE, High KA et al : Targeted disruption of the mouse factor VIII gene : A model for hemophilia A. *Nat Genet* 1995;10: 119-121.

Recent Advances in the Management of Haemophilia

Hematology / Oncology WONG YUK-CHEUNG

Abstract:

Clinically, 30 % of all affected male haemophiliacs were born to women without a family history of haemophilia before the birth. This means that the number of those people with haemophilia can be expected to rise continuously. Now, an estimated total number of seventy thousands of severe hemophilia patients in global expected to have a safest treatment without unwanted side effect as soon as possible. In the 1960s, the great improvement in factor concentrates therapy saved them from the life-threatening bleeding problems. Thereafter, blood transmitted viral agent troubled these people seriously in the 30-year period. With access to the development of recombinant factors concentrates, prophylactic therapy and immune tolerance, severe hemophilia is not a lethal disorder at present. The World Federation of Hemophilia under the Presidency of Charles Carman, started work on a 10-year strategic plan: the 'Decade Plan' in 1992. The overall purpose of the Plan is to do everything possible to improve the quality of life and to make effective treatment such as gene therapy to people with haemophilia throughout the world by the year 2002. We hope it will come true soon.

Key words:

Haemophilia
Prenatal diagnosis
Factor VIII concentrate
Prophylactic therapy